
LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD


LANE
MEDICAL
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
1885
LIBRARY
LEVI COOPER LANE FUND



COURS

DE

THÉRAPEUTIQUE

DU MÊME AUTEUR

Commentaires thérapeutiques du Codex medicamentarius, ou *Histoire de l'action physiologique et des effets thérapeutiques des médicaments inscrits dans la Pharmacopée française,* 2e édition. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1874, 1 vol. in-8, XVII-980 pages, cartonné.

PARIS. — IMPRIMERIE ÉMILE MARTINET, RUE MIGNON, 2.

COURS

DE

THÉRAPEUTIQUE

PROFESSÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PAR

ADOLPHE GUBLER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de médecine
Médecin de l'hôpital Beaujon, Membre de l'Académie de médecine

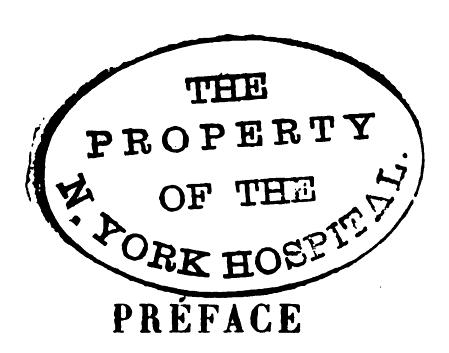


PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1880



PRÉFACE

A la fin du mois de juillet 1878, le Professeur Adolphe Gubler finissait la dernière leçon de son cours de semestre.

Après avoir montré aux élèves quel parti la *thérapeutique* pouvait tirer des sciences si improprement nommées *accessoires*, qu'il connaissait mieux qu'aucun médecin; après avoir placé, devant son auditoire, la science qui lui était chère, au niveau de l'ensemble des connaissances humaines, à l'heure où il parlait, il ajoutait, avec ce sentiment de l'évolution de l'esprit humain qu'il est rare de trouver chez ceux qui peuvent souvent se croire autorisés à regarder *leur siège comme fait* définitivement et à prendre les limites actuelles de leur savoir pour les limites mêmes de la science : « La science d'aujourd'hui n'est pas celle de demain; ma science n'est pas la vôtre; et vous arriverez à compren-

dre, dans un avenir plus ou moins prochain, certains phénomènes encore inexpliqués. »

Adolphe Gubler ne devait plus remonter dans cette chaire de thérapeutique qu'il avait illustrée par sa parole brillante, claire, méthodique, par ses connaissances variées, par son esprit éminemment philosophique et généralisateur.

Les derniers mots qu'il y a prononcés méritent d'être transcrits, pour leur justesse et pour la notion vraie qu'ils reflètent de la marche toujours ascendante de l'esprit humain ; mais l'appréciation que faisait ce Maître illustre de tous les germes, féconds pour l'avenir, que renfermait son enseignement éminemment personnel, était insuffisante par excès de modestie.

Ce sont en effet les générations qui viennent, qui pourront constater que la vérité de demain se trouve à l'état d'embryon dans le cours de 1878, car plus d'une idée, aujourd'hui hardie et placée dans ce cours au poste d'éclaireur, sera demain classique et appartiendra au *gros* des connaissances d'alors.

Gubler se trompait donc, et sa science est au contraire celle de demain.

Son enseignement est donc assuré de ne pas vieillir, et c'est ce qui m'a encouragé à accepter la tâche difficile de le publier. Tâche difficile, car bien que la parole de

Gubler fût tellement correcte qu'elle pût être immédiatement transcrite, bien que la sténographie ait été faite exactement par un de ses élèves, M. Ancelin, le rédacteur devait se trouver d'autant plus gêné, qu'il sentait que toute tentative de rectification ou d'amplification ne devait avoir d'autre résultat que d'altérer une parole burinée en traits ineffaçables et à laquelle manquent seuls la physionomie, la voix, le geste, qui, eux, sont à jamais effacés.

Ce livre est donc le cours de Gubler aussi intact que possible; les lacunes et les imperfections, s'il y en a, sont imputables au seul rédacteur.

D[r] BORDIER.

Paris, le 15 décembre 1879.

COURS
DE THÉRAPEUTIQUE

PREMIÈRE LEÇON

THERAPEUTIQUE GÉNÉRALE

La thérapeutique a débuté par l'empirisme. — Différences entre le *remède* et le *médicament*.

REMÈDES : *Moraux :* amour, victoire, musique, lectures, voyages, amulettes, homœopathie.

Impondérables : chaleur, lumière.

Pondérables : appareils mécaniques, percussion.

Biologiques : globules du sang, virus, croisements ethniques.

MÉDICAMENTS : Essais de classification : naturalistes, chimistes, thérapeutes, physiologistes. Dangers de toute classification.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES : *Action mécanique :* mercure, huile d'amandes douces, mucilages, charbon, tanin, ammoniaque, iodure et bromure de potassium.

Action chimique : théorie ancienne, actions de présence, alcalinisation, acescence.

Combinaison histologique : ses lois.

Action dynamique : applications de la théorie de la corrélation des forces.

MESSIEURS,

Pendant une longue suite de siècles les guérisseurs maniaient les remèdes à peu près comme les enfants se servent de la poudre à canon : connaissant de leurs armes les effets merveilleux ou terribles, mais ne se faisant aucune idée, ni de la nature de la force mise en jeu, ni de sa puissance réelle, ni de la direction exacte du projectile, non plus que de sa

portée. En d'autres termes, les anciens médecins, privés des instruments de précision nécessaires pour l'évaluation rigoureuse des phénomènes et dépourvus, d'ailleurs, de tout moyen de contrôle expérimental, se rendaient mal compte de l'intensité d'action des remèdes et de leur mécanisme opératoire ; ils ignoraient les voies d'introduction et de dispersion des médicaments, leurs affinités organiques électives, les altérations subies à la traversée de l'organisme et les chemins suivis pour s'en échapper. Dans cette première période d'empirisme, la thérapeutique n'était bien que l'Art de guérir.

Plus tard elle est devenue une science véritable, ayant ses principes, sa méthode et ses procédés d'investigation, procédés, méthode et principes qui lui sont communs avec la physiologie, dont elle est une dépendance.

Depuis lors seulement, depuis la connaissance que nous avons de l'organisme et des modifications qu'on peut lui faire subir, nous pouvons faire certaines distinctions utiles.

Et d'abord nous pouvons distinguer le remède du médicament. Il ne faut pas confondre remède et médicament : on peut appeler *remède* tout ce qui sert à guérir, et vous allez voir tout à l'heure que les agents qui ont cet usage sont très variés; les médicaments sont au contraire des moyens relativement restreints.

Les moyens de guérison sont de toute sorte. Nous disposons de moyens moraux, psychiques, de moyens matériels; parmi ceux-ci, il y en a qui sont impondérables. Qui de vous ne connaît les merveilles de l'*électricité?* Les autres fluides impondérables sont appelés à rendre également de véritables services à l'art de guérir.

Aux substances pondérables nous demandons les choses

parfois les plus variées : vous verrez qu'il en est dont nous utilisons les propriétés physiques les plus grossières, tandis qu'à d'autres nous demandons des actions plus intimes.

Un mot sur chacune de ces grandes divisions des remèdes.

Parlons d'abord du traitement *moral*, *psychique* : il faudrait avoir bien peu vécu pour ne pas savoir quelle est l'influence du moral sur le physique. Et si Cabanis a pu faire un livre sur l'influence du physique sur le moral, il y en aurait un non moins intéressant à faire sur l'influence du moral sur le physique. Érasistrate devinant l'amour de Stratonice pour Antiochus Soter et guérissant sa malade par un mariage est un exemple légendaire. Ces exemples-là ne sont pas rares; vous en avez probablement rencontré. Ils ne sont pas toujours du domaine de la science.

Vous n'avez qu'à lire ce qu'ont écrit tous les médecins d'armée sur la part de l'influence morale sur l'issue des blessures. Toutes les fois qu'une armée est victorieuse, les blessures guérissent; quand elle est vaincue, elles s'aggravent. J'en ai dit assez pour vous faire comprendre cette influence.

Il est donc indispensable de faire usage des moyens capables de relever les forces morales, et vous emploierez ces moyens non seulement contre les maladies dites de l'esprit, mais aussi contre les autres. Nous employons les moyens moraux non seulement dans l'aliénation mentale, dans les maladies de langueur, mais aussi dans les affections de longue durée, chez les tuberculeux, les cancéreux, les cardiaques : tantôt nous nous adressons directement à l'esprit pour le relever : ce n'est pas le meilleur moyen, je le reconnais; il est même détestable, surtout quand il s'agit de troubles profonds de l'esprit. En présence de quelqu'un qui

déraisonne, il semblerait naturel que l'on dût lui apporter un syllogisme bien construit; eh bien, ce moyen, en pareil cas, ne réussit presque jamais; on est plus heureux dans d'autres circonstances, quand il n'y a encore que certaines petites déviations de l'esprit.

On réussit mieux en agissant par voie indirecte sur l'imagination : lorsque par exemple on s'adresse à la passion par l'intermédiaire des sens. Vous connaissez tous l'influence de la musique et les résultats obtenus par elle.

Pour ma part, j'ai vu de ces fêtes qui ne se donnent plus à la Salpêtrière, et pendant lesquelles il semblait que l'intelligence des pauvres femmes qui y étaient enfermées se fût éclaircie.

La lecture, les distractions et surtout les changements d'air et de lieu, ce panorama toujours mobile qu'on présente à ceux dont l'esprit est un peu affecté, fournissent d'excellents moyens d'action.

Enfin il y a une foule de circonstances dans lesquelles vous aurez à soutenir le courage de sujets frappés de maladies longues et à peu près toujours funestes, où vous serez obligés de leur faire illusion. C'est dans ces conditions-là que certains moyens qui ne sont plus usités — que je ne vous recommande pas —, certaines pratiques superstitieuses des médecines archaïques, ont été utiles : les amulettes, les incantations.

Aujourd'hui nous avons les doses infinitésimales : l'homéopathie n'est pas autre chose que cela. Vous riez ? je pourrais vous citer un exemple récent. Il y a peu de temps, nous étions appelés, M. Potain et moi, auprès d'un malade qui ne faisait dater sa maladie que de quelques jours. Il était aux mains d'un homéopathe célèbre, qui lui donnait du courage

et de l'eau claire. Jusque-là le malade n'avait qu'un peu de fatigue; grand chasseur, il ne pouvait plus chasser autant; mais tout à coup des accidents formidables éclatent; il est pris de vomissements de sang. Alors l'homéopathe s'effraie, il ne croyait pas la maladie si grave, et se décide à faire appeler des médecins. Ce pauvre malade avait une maladie organique du cœur qui n'avait pas été reconnue.

Je termine en ajoutant que notre pseudo-confrère demanda à revenir pour soutenir le courage du malade. Vous voyez que c'est là le but qu'il se proposait : il n'est pas inavouable, mais on peut obtenir le même résultat à l'aide d'autres moyens. Je le répète, il est bon de soutenir son malade, de faire des mensonges pieux, car il n'y a pas de cas dans lequel vous ne puissiez soulager, et c'est ce que l'on vous demande : il faut faire illusion au malade, lui donner des paroles consolantes, selon le précepte de Pindare, qui, dans ses Pythiques, recommande de « charmer la douleur par des paroles douces et consolantes ».

Les moyens thérapeutiques fournis par les impondérables ne sont pas moins intéressants. Il n'est pas d'usage de consacrer un chapitre à la thermothérapie; il y aurait cependant des considérations utiles à faire valoir. Qui de vous ne connaît l'influence de la chaleur sur le relèvement des forces? Qui de vous ne connaît l'influence de la lumière? Sans doute, elle est peut-être plus nécessaire aux végétaux qu'aux animaux, mais elle est également utile à ces derniers. Il y aurait donc lieu de prendre, dans toutes les observations, ce qui ressort de mieux fondé sur l'action de la lumière et de la chaleur, et d'étudier ces actions.

Ce sont surtout les substances pondérables qui nous rendent le plus de services. Ce sont elles qui composent l'ar-

senal de la thérapeutique, mais elles sont employées dans des buts différents.

Tantôt nous leur demandons les propriétés physiques les plus grossières; c'est ce qui se fait dans la thérapeutique externe, lorsque par exemple nous voulons faire cesser la déviation due à un torticolis et que nous employons les carcans, les bandages de toutes sortes.

C'est aussi dans ces moyens que l'on pourrait placer l'hydrothérapie froide ou chaude, attendu que les douches n'agissent pas seulement par la chaleur ou le froid et les réactions qui leur succèdent, mais aussi par une action mécanique, la percussion.

Mais plus souvent on demande aux substances pondérables des actions moléculaires intimes qui se passent dans la structure même de nos tissus, actions sur lesquelles nous reviendrons plus tard. Ce sont là les véritables moyens pharmaceutiques, les véritables médicaments, par conséquent les moyens de l'art de guérir sur lesquels j'insisterai.

Enfin, on a quelquefois recours à des substances pondérables qui sont douées non seulement des propriétés de la matière, mais aussi de celles des êtres organisés, à de véritables *organismes*, c'est-à-dire à des corpuscules plus ou moins petits, formés d'une substance propre et doués de qualités particulières.

En disant qu'on utilise les propriétés vitales d'un certain nombre de corps, je veux nommer les globules sanguins. On ne peut pas dire que lorsque l'on introduit du sang chez un anémique on lui donne un médicament.

Il en est de même lorsque nous introduisons un virus, lequel n'a pas une forme figurable, mais qui cependant possède un certain nombre de propriétés appartenant aux corps

organisés vivants et qui se comporte comme un ensemble d'organismes proprement dits. — Lorsque nous introduisons le virus vaccin, c'est un remède préventif contre une maladie qui peut être grave, puisque parfois elle décime la population juvénile. C'est là un remède, mais non un médicament.

Il y a tout un chapitre intéressant de la thérapeutique préventive et curative, c'est celui qui vise non les individus, mais les lignées. Il contient les modifications que nous produisons dans les organismes à la faveur des croisements établis entre gens de la même espèce et doués de qualités diathésiques, de tempéraments opposés ; ou bien même entre des espèces différentes (je prends *espèce* dans le sens de *species*, etc. J'admets un genre humain unique, mais des espèces différentes formées par des modifications plus ou moins profondes, acquises à la longue par des sujets qui ont vécu dans des conditions spéciales.) Eh bien, je dis que par des croisements on arrive à modifier avantageusement les dispositions morbides. Par exemple, s'il était vrai que la race nègre fût exempte de carcinome, est-ce que vous ne croyez pas qu'il y aurait avantage (je ne dis pas pour des blancs, car il est toujours désagréable de se teinter), mais pour des Hindous, à se croiser avec ces races superbes que l'on rencontre dans certains points de l'Afrique et qui les mettraient à l'abri du cancer. En somme, quelle que soit la valeur de cette idée, je vous déclare qu'il y a dans le croisement des sujets lymphatiques avec les bilieux, des conditions excellentes pour la disparition d'un certain nombre de maladies diathésiques, qui sont la plaie de quelques populations. Je pense que si, par exemple, les Russes, qui sont tellement sujets à la scrofule qu'ils vous disent volontiers :

« Docteur, dans ma famille nous sommes tous scrofuleux », se croisaient avec des Espagnols, il en résulterait un arrêt de la scrofule.

Voilà donc un grand nombre de remèdes qui ne sont pas des médicaments.

Les médicaments, pour n'être qu'une fraction des remèdes, n'en sont pas moins la partie la plus importante de notre arsenal thérapeutique. Ils sont innombrables, et par là difficiles à classer.

On a essayé bien des classifications appuyées sur des bases diverses : tantôt on s'est préoccupé des propriétés organoleptiques, mais il est clair que c'était là une classification primitive; tantôt on a essayé de classer d'après les ordres naturels. Les naturalistes, les botanistes ont caressé cette idée qui peut être utile, puisque Linné nous a appris une grande vérité en nous faisant savoir que les substances qui se rapprochent par leurs caractères naturels sont en général fort analogues, pour ne pas dire semblables, quant à leurs propriétés. Mais les exceptions sont tellement nombreuses que sa classification n'a pas pu y résister.

On a aussi classé d'après la composition chimique; mauvaise classification, attendu qu'il y a des disparates énormes entre des substances qui se ressemblent au point de vue de leur action physiologique.

On a fait enfin des classifications fondées sur les actions thérapeutiques.

Il n'est personne qui n'ait eu la tentation de faire la sienne. Pour ma part je n'ai jamais eu la prétention de faire une classification thérapeutique, mais j'en ai tenté une fondée sur les effets physiologiques.

Je m'empresse de reconnaître qu'elle ne vaut pas mieux

que les autres, et j'ajoute qu'une classification naturelle, irréprochable, c'est-à-dire échappant au système, est absolument impossible. Sans entrer dans beaucoup de détails, je vais vous faire comprendre pourquoi.

Une même substance, suivant la constitution du sujet, suivant des conditions qui lui appartiennent à elle-même, pourra produire les effets les plus différents, et non seulement différents, mais inverses. Vous comprenez alors combien il est difficile de se fonder sur les propriétés d'une substance pour la classer dans telle portion du cadre que l'on voudra établir, puisque à d'autres titres elle pourra mériter d'être placée à l'autre extrémité du casier.

J'arrive maintenant à une question très importante et qui doit être vidée au début de toute exposition de la thérapeutique envisagée d'une manière générale. C'est la question du mode d'action des différentes substances employées comme médicaments et des différents effets que les substances médicamenteuses sont appelées à produire.

On a déjà, dans un certain nombre de travaux, essayé de comprendre ce mécanisme intime; mais jamais d'une manière abstraite on n'a cherché quels effets donnaient les médicaments sur les êtres vivants. Nous avons à envisager trois espèces d'actions: actions mécaniques, actions chimiques et actions se rattachant à la physique moléculaire, et que je vous demande la permission d'appeler *dynamiques*.

Actions mécaniques? Il semble d'abord étrange que l'on attribue de telles actions à des médicaments. Vous allez voir cependant qu'on en trouve un certain nombre d'exemples.

Voici, par exemple, du mercure coulant qui a été jeté dans l'intestin pour dénouer un volvulus: il agit par son poids, en déployant l'intestin.

Voici l'huile d'amandes douces donnée à titre de laxatif; c'est tout simplement un moyen de faciliter le cheminement des matières dans l'intestin; elle n'agit pas comme substance capable de provoquer une sécrétion.

Il en est de même encore pour certaines matières mucilagineuses introduites au même titre par la bouche. Ainsi, vous rencontrez, surtout dans la médecine populaire, beaucoup de gens qui s'abreuvent d'une solution plus ou moins visqueuse obtenue à l'aide de l'ébullition de la graine de lin. C'est un moyen qui est bon pour faciliter l'exonération de l'intestin.

Voici d'autres faits : vous pouvez obtenir une excitation périphérique à l'aide de moyens purement mécaniques (je ne parlerai pas de ceux qui ne sont que des remèdes).

Tantôt il s'agit de substances pourvues de poils très aigus et très raides, pénétrant au travers de l'épiderme jusqu'au derme et provoquant la démangeaison par excitation mécanique, et par conséquent tous les phénomènes de l'irritation cutanée, ou réveil de la sensibilité, et aussi de la révulsion, telle qu'on l'obtient avec des moyens énergiques.

Je ne vous parlerai pas des orties, que nous avons employées si souvent avec mon maître Trousseau, car les poils des orties reposent sur une glande renfermant des substances chimiques qui ne rentrent pas dans l'étude des actions mécaniques.

La *poussière de charbon*, administrée contre un certain nombre d'états dyspeptiques, surtout pour absorber les gaz, n'agit aussi qu'à titre d'agent mécanique, et cependant il est d'observation que ces poussières de charbon produisent des effets d'exonération très remarquables.

D'autres substances facilitent ou empêchent le cours des liquides dans les tubes capillaires :

Ainsi, le tanin diminue la facilité avec laquelle le sang circule dans les capillaires.

Il y a d'autres substances qui agissent en sens inverse.

L'ammoniaque, qui, lorsqu'elle est en solution dans l'eau, facilite son introduction dans les tubes capillaires, agit de même dans les vaisseaux capillaires des individus vivants.

Mêmes effets avec le bromure et l'iodure de potassium, qui, sous ce rapport sont des congénères absolus.

Voilà donc un certain nombre de cas dans lesquels les médicaments produisent des effets véritablement physiques. Mais le cas le plus ordinaire est celui dans lequel le médicament agit par des propriétés chimiques.

Autrefois on aurait admis des actions de présence; mais aujourd'hui, surtout après ce que nous savons des lois de corrélation des forces, de telles explications ne peuvent plus être admises. En effet, il ne suffit pas qu'un corps soit présent pour qu'il agisse; il faut aussi qu'il cède toujours, ou de la force, ou de la matière. J'ai moi-même admis, dans l'édition de 1846 de l'ouvrage de Trousseau, l'opinion que l'acide cyanhydrique devait agir dans le sang, vis-à-vis les globules, par pure action de présence; aujourd'hui nous savons qu'il agit par une véritable combinaison avec l'hémoglobine, dont il empêche les fonctions. Je le répète, il n'y a plus d'actions de présence; les médicaments agissent en formant des combinaisons; combinaisons très variées, soit avec les substances minérales ou organiques, soit même avec la plasmine ou les principes albuminoïdes du sang, soit enfin, mais plus tard, avec les éléments histologiques eux-mêmes.

Il y a donc dans cette manière toute chimique d'agir des substances, des catégories très diverses à établir.

Vous introduisez du carbonate de soude ou de l'eau de Vichy dans l'estomac pour saturer les acides qui s'y sont formés aux dépens des matières alimentaires. Voilà le phénomène simple au point de vue de l'action du médicament envisagé comme corps chimique; mais vous obtenez aussi, par l'introduction de substances alcalines, une augmentation de l'alcalinité d'un certain nombre de liquides de l'économie, à commencer par le sang.

Inversement, lorsque vous voulez obtenir l'accroissement des qualités acides de certains liquides, tels par exemple que la sueur, tels que l'urine, vous introduisez des acides. Et quoiqu'ici le succès soit plus difficile à obtenir, vous réussissez dans un certain nombre de cas.

Dans d'autres cas auxquels je faisais allusion tout à l'heure, les substances introduites dans la circulation doivent se combiner avec la plasmine du sang et alors prendre part à la formation des éléments histologiques.

Et ici même deux cas se présentent :

Tantôt ce sont des substances normales dans l'organisme qui en deviennent alors de véritables éléments : par exemple, les phosphates et les carbonates terreux, le fer, l'huile de foie de morue. D'autres substances se comportent à peu près de la même façon, en ce sens qu'après être entrées elles se combinent avec la plasmine et prennent part à la formation des tissus ; mais ces substances exagèrent alors la proportion des substances normales, ou bien, si elles ne sont que les similaires des substances, elles se substituent à elles. Voici quelques exemples.

Vous introduisez une grande quantité de soufre dans l'économie : il appartient à la même famille naturelle que l'oxygène, et comme tel se substituera à l'oxygène dans la

constitution des éléments histologiques et en particulier dans le système nerveux.

Mais ici il s'agit d'une substance normale, puisqu'il y a du soufre dans l'économie. Prenons une substance qui n'existe pas dans l'organisme : l'arsenic. Eh bien, il se comportera comme le soufre. Il ira prendre la place d'une certaine proportion de phosphore, par cette raison que l'arsenic et le phosphore sont des substances de la même famille.

Tout ceci n'est point simplement une vue de l'esprit, il y a des faits qui me paraissent démonstratifs en faveur de cette manière d'agir d'un certain nombre de substances.

Il y a quinze ans, j'ai eu dans mon service une femme qui s'était empoisonnée par l'arsenic. Elle avait, disait-elle, pris la valeur d'une cuillerée à café bien pleine d'acide arsénieux. Vous voyez quelle effroyable quantité de poison cela représente. Après les accidents cholériformes, elle a fini par avoir des phénomènes fébriles, et présenta enfin une paralysie tellement semblable à la paralysie saturnine, que Duchenne (de Boulogne) s'y est trompé. Mais ce n'est pas là pour le moment qu'est l'intérêt de ce fait. Cette femme fut obligée de rester très longtemps dans le service avec des accidents multiformes. Lorsqu'elle y entra, il y avait quelque chose comme trente jours qu'elle avait pris son poison, et elle avait des flots d'arsenic dans l'urine. Mais bientôt l'élimination de l'arsenic cessa. Je lui donnai alors de l'iodure de potassium, et sous l'influence de cette médication, l'élimination de l'arsenic recommença.

Mais voici le véritable intérêt du fait : Cette femme était entrée dans le milieu du mois d'octobre 1864 ; le 16 mai suivant je lui fis couper les cheveux, et ils renfermaient une proportion énorme d'arsenic, au bout de huit mois.

Or, vous savez quelles sont les interprétations des phénomènes relatifs à l'emmagasinement des poisons. On ne paraît pas s'être fait une idée bien nette de la manière dont ils pouvaient s'accumuler; on disait que généralement c'est dans les parenchymes et dans le parenchyme hépatique notamment qu'on rencontre les substances toxiques, surtout les métalloïdes. Mais on ne s'expliquait ni comment, ni pourquoi se fait en réalité cette accumulation. Elle se fait dans les éléments histologiques eux-mêmes.

L'arsenic prend d'abord place dans le plasma, puis il fait partie des éléments histologiques. Cela est si vrai qu'au bout de huit mois les cheveux en étaient pleins; or, il ne pouvait évidemment y être entré qu'à la faveur de la nutrition. Cette interprétation seule est valable, puisqu'il n'y a rien dans les cheveux que les cellules dont la réunion constitue le cheveu.

Il y a dans le mode d'action des substances médicamenteuses, outre la manifestation des actions mécaniques dont nous vous avons donné quelques exemples, outre les actions chimiques que nous venons de rappeler, la mise en jeu de phénomènes qui se rattachent à la physique moléculaire.

Ce sont ces actions que je vous proposerai d'appeler *dynamisantes* et qui rappellent ce que produisent les fluides impondérables.

Vous savez tous ce qu'on est convenu d'appeler des substances endothermes. Ce sont des composés dans lesquels de la chaleur, comme on disait autrefois — aujourd'hui il faudrait dire autrement — se trouve pour ainsi dire incarcérée à l'état latent.

Ces corps sont très nombreux, car on peut dire qu'il y a de la chaleur latente dans tous les corps; mais enfin il y en

a un certain nombre qui en renferment plus que d'autres. Je n'ai pas besoin d'insister; vous savez tous quelle quantité de chaleur latente existe dans l'eau; vous connaissez le chiffre des calories qu'elle restitue quand elle se solidifie. Eh bien il y a un grand nombre de corps qui renferment également de la chaleur.

Je disais tout à l'heure que cette expression était bonne avant que l'on eût conçu la doctrine de la corrélation des forces. Aujourd'hui il faudrait dire que ce sont des substances *dynamisées*. En effet, ces substances ne restituent pas toujours de la chaleur. Voici, par exemple, une solution de sulfate de soude concentrée: elle est saturée, la cristallisation se fait rapidement. Eh bien, pendant sa cristallisation, comme tout à l'heure pendant celle de l'eau, il y a une élimination considérable de chaleur; ici c'est de la chaleur qui est dégagée.

Mais voici de l'acide arsénieux que l'on fait dissoudre: la solution est saturée. Dans l'obscurité vous voyez se dégager des lueurs phosphorescentes qui sont un phénomène du même ordre que celui de tout à l'heure; mais ici c'est sous forme de lumière qu'une partie de la force évolue.

C'est un phénomène analogue qui se produit quand l'acide arsénieux, de vitreux passe à l'état opaque, c'est-à-dire quand d'amorphe il devient cristallin.

Il y a beaucoup de cas dans lesquels il se produit ainsi de la chaleur, de la lumière et de l'électricité. Ce sont là des faits qui sont aujourd'hui bien connus, et pour n'insister que sur ceux qui nous intéressent particulièrement, je vous dirai que les eaux minérales, lorsqu'elles sourdent des entrailles de la terre, avec une constitution particulière qui leur a valu le nom de *vivantes*, apportent à la surface non seulement de la cha-

leur, mais aussi de l'électricité, si bien qu'avec des instruments même peu délicats on en démontre la présence, ainsi que Scoutteten l'a fait depuis longtemps.

Ainsi il est évident pour vous que ces corps qui sont endothermes sont en réalité chargés de forces qu'ils restituent sous forme de chaleur, d'action chimique ou de lumière.

Vous savez ce que sont les fulminates, c'est-à-dire les azotures métalliques : des combinaisons éminemment instables.

Et c'est à cause de cette faible affinité de l'azote pour les métaux, que sous l'influence du moindre choc ces composés détonent et laissent échapper des forces d'une puissance incomparable.

Voilà donc bien des formes sous lesquelles se présente la force. Eh bien, cette force que je viens de vous montrer emprisonnée dans les corps endothermes, elle existe à des degrés variables dans ce que nous appelons les médicaments, et en particulier dans les alcaloïdes et dans un certain nombre de corps neutres.

Seulement, voici la différence entre les fulminates, comme la dynamite par exemple, et les molécules de ces substances médicamenteuses : c'est que, tandis que ces molécules cèdent leur force d'une manière lente, soutenue, sans secousse, au contraire le fulmicoton, les azotures la cèdent d'une manière violente.

En somme, tandis que les substances dont nous parlions tout à l'heure peuvent être considérées comme des bouteilles de Leyde d'un excessive puissance, on peut dire que les médicaments sont pour ainsi dire des barreaux aimantés. Mais il y a toujours cession de force. Et sous l'influence de cette cession de force que produit la substance médicamenteuse introduite dans l'économie, il se fait des modifications

structurales dans nos organes; nos tissus passent, on peut le dire, à de véritables états allotropiques; c'est-à-dire que tantôt ils sont chargés, tantôt ils sont plus ou moins épuisés, rappelant dans la première condition l'ozone (O^3), ou tout simplement dans la seconde l'oxygène ordinaire, représenté par O.

Ce que je vous dis là n'est pas une simple vue de l'esprit; c'est aujourd'hui chose démontrée. J'avais dit, en voyant que, sans se transformer, le sulfate de quinine sauvait d'une mort certaine les sujets imprégnés de miasme palustre : Il faut qu'il ait cédé de la force, qu'il soit passé à un état allotropique.

Eh bien, M. Guyochin, faisant l'analyse de l'alcaloïde qui se trouvait dans les urines, après avoir traversé l'organisme, a trouvé que ce n'était plus de la quinine, mais de la quinidine et de la quinicine, c'est-à-dire par conséquent de la quinine qui avait perdu sa force et réduite à l'impuissance.

Voilà donc une preuve expérimentale en faveur de la doctrine que je viens de vous exposer.



DEUXIÈME LEÇON

THERAPEUTIQUE GENÉRALE (suite).

La spécificité thérapeutique : doctrine des signatures : pulmonaire, carotte. Albuminates.
Action dynamisante : alcaloïdes, glucosides, thé, café, coca, maté.
Critique des expressions : médicaments d'épargne, antidéperditeurs.
Théorie des forces organiques, exemples.
Action adynamisante : toniques, stimulants; forces radicales et forces agissantes.
Variabilité des effets toniques et stimulants : strychnine, morphine.
EFFETS DES MÉDICAMENTS : physiques, chimiques, organiques.
Prépondérance de l'organisme dans les effets des médicaments.
Effets positifs et négatifs, directs et indirects, passagers et durables (altérants), arsenic.

MESSIEURS,

Je vous ai dit qu'il y avait à étudier dans les médicaments des actions élémentaires indépendantes des effets que ces actions produisent.

Autrefois les choses n'étaient pas si difficiles : on dotait les médicaments de vertus propres, on en faisait des *spécifiques*; il n'était pas alors difficile de comprendre leur mode d'action. On supposait que la nature avait doué certaines plantes de propriétés qui faisaient qu'elles étaient aptes à combattre directement le mal, comme dans un combat singulier que se seraient livré le mal et le remède.

On avait même inventé une *doctrine des signatures*, d'après laquelle la nature aurait inscrit, sur les différentes productions du règne végétal, l'espèce d'affection à laquelle convenaient les médicaments que nous avons sous la main.

Ainsi les taches de la pulmonaire indiquaient l'usage de

cette plante dans la phtisie tuberculeuse, parce que dans cette maladie les poumons sont farcis de quelque chose qui ressemble à ces taches. De même, la carotte était indiquée contre l'ictère.

Dans ce temps-là il n'était pas difficile de comprendre le mode d'action des médicaments : c'étaient des propriétés. Ils guérissaient *proprio motu*, par quelque chose qui était irréductible aux lois de la matière.

Nous autres, nous sommes arrêtés et obligés de pénétrer dans des détails plus difficiles, pour comprendre le mécanisme des agents thérapeutiques.

Je vous ai fait voir que même dans les médicaments, c'est-à-dire dans les substances que nous ingérons, il y a des actions mécaniques : je vous en ai donné des exemples. Mais les actions chimiques sont les plus nombreuses : tantôt c'est une simple combinaison chimique avec les corps qui sont dans l'organisme, comme par exemple lorsque nous débarrassons l'estomac des acides à l'aide des alcalins; tantôt ce sont des combinaisons avec les tissus eux-mêmes, qui amènent, par exemple, la cautérisation.

Enfin, dans d'autres cas, se sont des combinaisons d'une nature un peu particulière; ce ne sont plus les combinaisons définies, que vous connaissez, mais des combinaisons du genre de ce qu'on désigne sous le nom d'*albuminates*.

Vous savez que l'on considère un très grand nombre substances comme entrant en combinaison avec les matières albuminoïdes; eh bien, des combinaisons analogues se forment entre les matières albuminoïdes du corps et les substances médicamenteuses. Et plus tard, ces substances s'en vont prendre place dans les tissus, soit que, étant normales, elles deviennent de simples éléments, soit que, étant simple-

ment analogues aux substances normales, elles viennent se substituer à ces substances.

Voilà les différentes espèces d'actions chimiques qui peuvent être produites par les médicaments.

Nous en étions aux actions dynamisantes lorsque nous nous sommes séparés.

J'ajouterai ceci, c'est que par l'intermédiaire de ces substances, qui sont capables de céder de la force, on arrive à dispenser les organes de la nécessité d'en produire.

Les organes, vous le savez, produisent de la force. Prenez pour exemple le muscle, dont on connaît bien la physiologie.

Il est obligé de brûler, non pas peut-être sa propre substance, mais les résidus de la dénutrition; et il le fait pour fabriquer de la force. S'il ne le fait pas, il manque de la force nécessaire pour se contracter. Eh bien, les substances endothermes sont capables de fournir aux muscles et au système nerveux la force qu'ils seraient obligés de fabriquer pour agir.

Cette manière de voir me paraît, je vous le dis par avance, s'appliquer à un grand nombre de substances médicamenteuses. Pour moi, les alcaloïdes et les principes analogues, qui sont des corps neutres, des glycosides, ces substances qui sont douées d'une puissance immense, tellement qu'elles produisent des effets énormes à des doses quasi infinitésimales (1/4 de milligramme, comme pour l'aconitine), me paraissent surtout avoir cette action *dynamique*; c'est-à-dire qu'elles me paraissent, en faisant élection de certaines parties, être surtout capables d'apporter de la force et d'exciter le système nerveux.

On pourrait sans doute admettre qu'elles contractent des combinaisons instables, transitoires; mais tout porte à pen-

ser que c'est surtout par le premier de ces procédés qu'elles agissent.

En tout cas, les choses paraissent aujourd'hui démontrées en ce qui concerne un certain nombre de principes qui appartiennent autant à l'hygiène qu'à la thérapeutique. Je veux parler de ces principes qui sont dans le *thé*, le *café*, la *coca*, le *maté*, et d'autres.

Ces substances-là semblent aujourd'hui admises par un certain nombre de physiologistes parmi les substances qui sont capables d'apporter de la force.

C'est un agronome français, le comte Agénor de Gasparin, qui, il y a quelque chose comme une trentaine d'années, a mis en évidence cette faculté singulière que possède le café, celle de ces substances que nous connaissons le mieux, en France et en Belgique, de soutenir les forces en apportant assurément bien peu de substance pondérable.

Il a montré que les ouvriers qui travaillaient dans les mines de houille des Ardennes mangeaient très peu, qu'ils se contentaient d'une nourriture qui paraîtrait insuffisante; mais qu'il leur fallait du café, et qu'à cette condition ils étaient capables de produire assez de force pour le travail des mines.

Ce désaccord entre la petite quantité de substance introduite pour la consommation et la quantité des efforts produits, a ouvert les yeux sur des qualités nouvelles auxquelles on n'avait guère songé. Seulement on est resté bien longtemps perplexe au point de vue de l'interprétation. Depuis un certain nombre d'années, certaines expressions que je considère comme absolument défectueuses se sont introduites dans le langage scientifique; ces expressions avaient la prétention d'exprimer la manière dont se passaient les phénomènes dans les conditions ci-dessus

Ainsi on a désigné ces matières sous le nom d'*aliments d'épargne*, ou par l'expression univoque d'*antidéperditeurs*. Ceci n'est point nouveau, quoiqu'on l'ait donné comme tel à une certaine époque, où l'on crut à une sorte de révélation.

Ces dénominations-là ont leur origine dans la manière de comprendre certains phénomènes physiologiques et physio-pathologiques dont l'étude remonte déjà à plus de cinquante ans. C'est W. Böcker qui le premier a remarqué qu'il y avait un certain nombre de substances de notre arsenal thérapeutique qui étaient de nature à enrayer le mouvement de désassimilation et par conséquent aussi d'assimilation : ce sont évidemment des choses corrélatives, car le tourbillon vital de Descartes n'existe qu'à cette condition.

Un élève de Böcker, qui a fait sur lui-même des études si intéressantes par leur précision, sur un certain nombre d'agents, notamment le café et l'alcool, a formulé d'une manière précise l'idée de son maître en disant qu'il y avait des substances capables de modérer la mue organique.

Les antidéperditeurs ne sont pas autre chose que cela. Ce sont des substances, dans l'opinion de ceux qui ont employé cette expression, qui sont capables d'empêcher la dénutrition organique. Je pense que je puis vous montrer que cette manière de parler est aussi défectueuse qu'est erronée l'idée sur laquelle elle repose.

Aliments d'épargne ? épargnant quoi? d'autres aliments. Ils épargnent aussi l'autophagie, c'est-à-dire qu'ils empêchent qu'on ne se nourrisse aux dépens de ses propres organes; assurément. Mais nous allons voir qu'épargner nos organes par ce procédé, épargner ce besoin de tirer nos ressources d'une autre alimentation, ce n'est pas tout à fait le

moyen d'épargner; nous avons de réels moyens d'épargne. Quant à « antidéperditeurs », c'est encore une dénomination bien plus mauvaise, parce qu'il semble qu'on se contente du mot et qu'une fois qu'on a dit : l'alcool est antidéperditeur, on a formulé toute une doctrine. Je vais vous faire toucher du doigt tout ce qu'il y a d'absurde dans cette manière de comprendre le phénomène. Et cette opinion, que j'ai énoncée le premier, a fini par être partagée par un certain nombre de bons esprits. Ainsi Hirtz, que nous pleurons encore, était arrivé à la conception de tous ces phénomènes et il avait critiqué d'une plume très acérée et très légère les idées émises sur cet ordre de moyens. Je dis que l'expression *antidéperditeur* est détestable, parce que, si on se contentait d'empêcher de perdre, on préluderait à la mort. Il n'y a rien de plus facile que de diminuer la mue organique et de ralentir par conséquent le mouvement de dénutrition des organes. Nous n'avons qu'à supprimer tous les excitants : les excitants intellectuels entre autres; nous pouvons nous placer dans l'obscurité, employer les stupéfiants; nous pouvons par ces moyens diminuer les pertes; est-ce là un moyen d'acquérir de la force? Non; c'est le moyen de n'en pas dépenser. Mais, comme ce n'est qu'à la faveur de la combustion respiratoire que nous arrivons à faire les forces nécessaires à notre activité, il est clair que peu à peu les gens qui se soumettraient à ce régime antidéperditeur tomberaient dans l'état de certaines femmes nerveuses de la Salpêtrière. Elles tombent dans une sorte d'imbécillité avec torpeur, elles sont immobiles comme des bonzes hindous.

Vous comprenez dès lors qu'il est impossible d'attribuer le nom d'antidéperdition aux effets si marqués de la coca, qui permet aux Indiens de faire une longue course en em-

portant une petite quantité de substance; à ceux du café, qui nous permet à l'occasion d'avoir une activité cérébrale plus grande, tout en ne prenant pas plus d'aliments qu'en temps ordinaire.

Cette action stimulante des substances comme le thé, le café, la coca ne peut s'expliquer que par un apport de forces: c'est pour cela que j'ai appelé ces substances des *dynamisants*, des *dynamophores*, si vous voulez, le premier mot étant déjà employé dans un autre sens.

La question est de savoir quel genre de force nous apportent ces substances. Elles ne nous apportent pas de forces autres que celles des substances chimiques elles-mêmes, qu'elles soient organiques ou minérales. Seulement il faut faire intervenir ici une notion nouvelle, c'est la notion de la corrélation des forces physico-chimiques et des forces organiques. Et je vous demande la permission de développer un peu ce point de vue, parce que, si je ne le faisais pas, on pourrait me taxer de vouloir mettre la vie en équation avec la chaleur.

C'est, du reste, ce qui a été fait dans un certain nombre de documents où on croyait que, quand je parlais de la corrélation des forces physiques et organiques, je voulais dire qu'à l'aide des forces physiques on pouvait engendrer la vie. Je ne le crois pas: ce n'est pas ainsi que j'entends les choses.

Il faut reconnaître, comme savant, indépendamment de toute organisation, que chez les êtres vivants il y a des forces qui appartiennent à la matière brute. Mais il y a quelque chose qui est absolument irréductible, c'est la formation, la nutrition, cette force qui était désignée par les anciens sous le nom de *vis formativa* et par les plus anciens philosophes sous celui d'ενορμον, force qui fait que les organes se

développent, que l'œil de la salamandre se reproduit. Cette force-là, j'ai beau chercher, je ne trouve pas moyen de la réduire à des combinaisons chimiques ou bien à l'action des impondérables. Voilà ce qui, dans les êtres vivants, leur est absolument propre : la reproduction et la nutrition, ce qui est tout un.

Comme Aristote l'avait dit, comme Lallemand (de Montpellier) plus tard l'a démontré, il faut y joindre quelque chose de plus irréductible, c'est la pensée. Là encore, en tant que savant, je ne parviens pas à comprendre et je laisse de côté ce domaine si difficile à aborder. Mais je dis qu'on trouve là, comme dans la nutrition, dans la genèse et dans la réparation des organes, des qualités, des facultés qui n'appartiennent qu'aux êtres vivants de tous les règnes, facultés qui sont absolument irréductibles aux actions de la matière morte. Aussi n'est-ce pas de cela que je parlerai : mais il y a d'autres facultés qui appartiennent à certaines formes, à certaines structures de la matière organisée, comme par exemple la myotilité, la neurilité, dont le nom a été fait par Ch. Robin, comme cette propriété que possèdent les globules sanguins de prendre de l'oxygène pour le livrer ensuite, qui ne sont pas irréductibles aux lois de la physique.

Ces propriétés-là ne sont pas essentielles aux êtres vivants en général ; elles se rencontrent dans de certains êtres, mais ne se trouvent pas partout. Elles ne sont pas, par conséquent, indispensables à la vie ; elles sont attachées au contraire à une structure particulière, et tant que cette dernière subsiste, ces propriétés ne font pas défaut. Tant que les propriétés structurales existent, les qualités, les fonctions de cette structure persistent. J'en ai eu autrefois des exem-

ples qui sont incontestables et que je me plais à rappeler.

Il m'est arrivé un jour, à l'hôpital Necker, d'avoir à achever une amputation commencée par un éboulement : je séparai le membre supérieur de ses attaches. Puis je m'imaginai de regarder ce qui se passait dans le biceps, qui, tout frappé de mort qu'il était, avait conservé sa chaleur. Je taillai dans le muscle des cubes et j'essayai de provoquer dans ces cubes de chair musculaire une contraction. Rien de plus facile, par les procédés les plus variés : en soufflant dessus, en les piquant avec un scalpel, en faisant une pile avec une pièce d'argent et une de cuivre ; puis, les contractions cessaient. J'en prenais un autre et je recommençais. Je revenais ensuite au premier et j'obtenais encore des résultats ; j'aurais pu en obtenir pendant longtemps, — cela dura pendant trois quarts d'heure. Ceci vous prouve que, même soustraite à la vie, cette substance était apte à remplir encore ses fonctions, c'est-à-dire que la force pouvait se transformer en action et par conséquent en contraction mécanique. Mais, comme je l'ai dit, cette force s'épuisait, et il fallait laisser reposer les cubes pour obtenir encore une série de contractions. Ceci est tout à fait l'analogue de ce qui existe même dans les substances minérales qui doivent à leur structure des qualités qui ne sont pas inhérentes à leur composition chimique. Vous prenez des globules à un animal, ils sont très différents de ceux de l'homme ; mais, pourvu qu'ils ne soient pas plus gros, ils se comportent dans la circulation humaine exactement comme les globules sanguins de l'homme eux-mêmes ; et ces globules conservent la propriété de favoriser les échanges, entre l'oxygène et l'acide carbonique, pendant tout le temps que dure leur existence, sous une certaine

forme particulière qui constitue une condition de structure analogue à celle des substances minérales cristallisables.

Eh bien, ces organes qui ont des propriétés particulières attachées à leur structure, on peut les charger par des substances, telles que les aliments ou les médicaments dont je vous parlais tout à l'heure, de même qu'on peut les charger à l'aide de l'électricité.

Je veux vous raconter en quelques mots un fait de cet ordre, de nature à vous convaincre. Je pris un jour dans mon service, à Beaujon, un malade qui avait reçu un coup de froid à la suite duquel le bras gauche s'était paralysé. Il entra très peu de temps après l'accident, et lorsque je fus appelé à l'examiner, je constatai que non seulement il avait perdu le mouvement volontaire dans le membre supérieur gauche et simplement dans celui-là, mais qu'ainsi l'irritabilité électrique était à peu près perdue; on pouvait à peine faire un peu durcir le biceps auquel je m'adressais. Eh bien, dans ces conditions : perte du mouvement volontaire, persistance presque nulle de l'irritabilité électrique, j'eus l'idée de lui dire, pendant que le courant passait : « Mais portez donc la main à votre menton. » Il me répondit en riant : « Mais vous savez bien que je ne le puis pas. » Il résistait : enfin il fit ce que je demandais. Je lui fis recommencer cette opération tant que je voulus, il suffisait pour cela de laisser passer le courant. Pendant qu'il était en train d'exécuter ce mouvement, je retirai un des rhéophores; son bras retomba inerte. Je montrai ce fait à Duchenne, qui le trouva fort curieux.

Que se passait-il? Les choses dataient de la veille ou de l'avant-veille. Évidemment le muscle n'était pas altéré; seulement il ne faisait pas de force, il était par conséquent inté-

pable de produire une contraction. Il avait la structure, je lui redonnais la force par l'électricité. Ces faits sont loin d'être aussi singuliers, aussi étranges qu'ils paraissent au premier abord.

Il n'est pas très rare de voir, dans le cours de certaines maladies, des paralysies où la volonté n'a plus d'efficacité, où les courants d'induction ne servent plus à rien, et où la combinaison de ces deux choses, courant et volonté, détermine le mouvement.

Ainsi, j'ai vu plusieurs fois, et un jour entre autres avec le docteur Bonnefin, des paralysies faciales complètes avec impossibilité de cligner l'œil. — Mais pendant le passage d'un courant continu — c'est le meilleur dans ce cas — le sujet pouvait fermer l'œil. Quand il le voulait fermer sans cela, le malade n'obtenait rien. Le courant chargeait le muscle, et la volonté intervenait pour faire exécuter le mouvement.

Ces phénomènes que je vous indique, c'est-à-dire le retour de la force et la mise en jeu de cette force sous l'influence de la volonté, voilà des faits qui me semblent laisser peu de prise au doute et qui démontrent que, soit à l'aide de substances chargées d'une grande énergie, telles que les alcaloïdes, soit à la faveur d'autres substances qui sont du domaine de la thérapeutique aussi bien que de l'hygiène, nous arrivons à communiquer de la force à des organes qui n'en fabriquent plus.

Mais ce sont surtout les fluides impondérables, tels que l'électricité, qui manifestent au plus haut degré ce pouvoir d'introduire de la force dans les organes qui en ont besoin.

Si la plupart des substances apportent, il y en a cepen-

dant qui semblent soustraire. — Dans les échanges qui se font, il y a quelquefois perte.

Je vous parlais tout à l'heure des fluides impondérables apportant de la force : la chaleur en apporte aussi, mais il faut que ce soit de la chaleur pour ainsi dire positive, celle dont l'intensité est plus grande que la chaleur de nos organes. Au contraire, s'il s'agit d'une température qui soit marquée par le signe *moins* (—), il est clair qu'elle nous soustrait de la force.

Il y a des circonstances multiples dans lesquelles les choses semblent se passer de cette façon; ainsi certaines substances hyposthénisantes semblent jouir de la propriété de soustraire de la force. Mais je m'empresse d'ajouter : ce sont là des exceptions : la plupart du temps, nous empruntons au monde extérieur.

C'est ici le moment de vous faire saisir la distinction qui doit être établie entre les *toniques* et les *stimulants*. Vous verrez partout cette confusion faite. On vous dira : l'alcool est un tonique, un stimulant, deux mots qui se livrent à un cliquetis irrationnel.

En vous parlant de ces substances qui apportent de la force, je vous ai donné la vraie théorie des toniques. Sont des toniques les substances qui sont capables d'augmenter les forces radicales (pour les distinguer des agissantes), comme disaient les anciens.

Cette distinction entre forces radicales et forces agissantes est absolument juste, et il faut la retenir.

Je me plais, toutes les fois que j'en trouve l'occasion, à vous montrer les liens qui existent entre la science actuelle et la science ancienne, car on n'a que trop de dispositio[n à] reléguer dans un coin tout ce qui a été fourni par

tion. C'est au contraire une chose heureuse que de voir que nos devanciers ne se sont pas trompés; — où ils ont erré, c'est quand il s'agit de l'interprétation; mais quand ils ont établi la distinction précédente ils faisaient une chose absolument juste, surtout au point de vue des toniques et des stimulants.

Les stimulants mettent en jeu l'activité organiqne. Tout organe vivant est doué d'excitabilité; c'est là sa propriété la plus générale; tout peut être une cause d'excitation de cette faculté, et les stimulants ne sont pas autre chose. Vous voyez qu'il y a loin de là à augmenter la provision de forces.

Tandis que les toniques sont des moyens de s'enrichir, en réalité les stimulants sont des moyens de s'appauvrir.

Je m'empresse d'ajouter que, par des voies différentes, toniques et stimulants produisent des effets analogues.

Prenez par exemple la strychnine: quand vous en employez très peu, vous augmentez le pouvoir excito-moteur. Donnez-la par exemple à un paralytique, vous lui fournissez le moyen de soulever son corps, alors qu'il ne le pouvait pas; il peut produire un plus grand nombre d'efforts. Mais si vous dépassez la mesure, si des doses un peu trop elevées interviennent, alors ce n'est pas une augmentation de la force radicale, c'est une véritable excitation que vous produisez. Alors il y a dans les muscles des décharges spontanées, brusques, produites par quelque chose qui primitivement n'est qu'un tonique.

De même et inversement je vous citerai l'opium, qui est un stimulant à doses faibles et qui, quoique stimulant, devient substance tonique indirecte, à la faveur de la vascularisation qu'il détermine dans les organes.

J'arrive aux effets des médicaments. Je vous ai dit leurs

actions élémentaires : mécaniques, physiques ou chimiques, tout cela est entendu. Mais les effets qu'ils produisent sur les organes doivent être l'objet d'une distinction qui jusqu'à présent n'a pas été faite.

Parmi les effets, il y a la même catégorisation à établir que tout à l'heure, c'est-à-dire qu'ils sont, ou physiques, ou chimiques, ou organiques, ou vitaux.

Des effets physiques? Vous appliquez au froid, vous refroidissez.

Des effets chimiques? Il est clair que vous pouvez modifier l'alcalinité du sang en donnant ou retranchant des alcalis; vous provoquez même des combinaisons entre les organes et les substances que vous introduisez : tels sont les effets chimiques.

Ordinairement, ce que vous obtenez, ce sont des effets d'ordre supérieur, organiques et vitaux; et ces effets sont produits par des moyens mécaniques, physiques, aussi bien que par d'autres d'un ordre plus élevé.

Voici par exemple le froid : il ne se contente pas de diminuer la température — je fais du froid un être pour la facilité du discours — il produit aussi autre chose, il détermine la rétraction des vaisseaux, la corrugation du tissu dartoïque de la peau. Voilà par conséquent des phénomènes d'ordre élevé, organique. Eh bien, on peut dire que presque toujours les agents inférieurs, mécaniques, ou doués simplement de propriétés appartenant à la physique générale, provoquent en nous des phénomènes qui sont d'ordre très élevé, organiques proprement dits, et même des phénomènes d'ordre vital, puisque, par une action détournée, ils arrivent à rendre la nutrition ou la désassimilation plus active.

En résumé, si nous envisageons ces effets presque communs à tous les agents, effets qui n'ont aucun rapport avec leur nature, nous voyons que ces agents ne sont vraiment que l'occasion de la manifestation des phénomènes qui se passent dans nos organes, et qu'ils se comportent, eu égard à ces appareils plus ou moins compliqués, tels que le système nerveux, à peu près comme le doigt qui éclanche un mécanisme.

Quand vous tirez un coup de fusil, ce n'est pas votre doigt qui est la cause de la force du phénomène, pas plus que quand vous mettez le feu à de la poudre.

C'est une petite quantité de chaleur qui est la cause de cette action mécanique, dont vous êtes la cause occasionnelle.

Je le répète, dans un grand nombre de cas les médicaments ne se comportent pas autrement, ils sont l'occasion du départ d'un certain nombre de phénomènes qui appartiennent à l'organisme, lequel est préparé exactement comme une boîte à musique.

Maintenant il reste à vous faire une distinction relativement aux effets des remèdes et des médicaments.

Il y a des effets qui se produisent aussitôt après l'application du médicament ou du remède, et il y en a d'autres qui sont, pour ainsi dire, la négation de ceux-ci et qui sont le résultat de la prédisposition.

Voici un exemple de ces deux ordres de phénomènes. Lorsqu'on lance une douche froide à la périphérie du corps, on voit que le sujet, qui pouvait être rose, devient pâle au moment où l'eau est projetée sur son corps; et si ce n'était pas de l'eau, si c'était de l'air froid, vous pourriez constater que le sujet s'est refroidi; vous voyez aussi qu'il a la chair

de poule et que toutes les parties se sont rétractées. Mais ce n'est là que l'affaire d'un instant, et si vous attendez quelques secondes vous voyez des phénomènes inverses se produire : la rougeur revenir, les capillaires se dilater, la chair de poule disparaître, et à la place de ce refroidissement se manifeste une calorification exagérée.

Eh bien, ce qui se passe là, à l'extérieur, sous l'influence d'un moyen physique, se produit aussi à l'intérieur sous l'influence des médicaments. Ils donnent lieu à des phénomènes directs, immédiats, positifs, et à d'autres phénomènes différents et dus à la réaction de l'organisme.

Les phénomènes immédiats, je vous propose de les appeler *positifs;* les autres, phénomènes *négatifs* des remèdes. Ils sont très positifs aussi, mais enfin ils semblent, pour ainsi dire, la négation des phénomènes propres, particuliers à l'action médicamenteuse.

Pour nous résumer, je vous rappellerai que les médicaments et les remèdes peuvent produire simplement de l'excitation, c'est-à-dire jouer le rôle de l'éperon relativement à la monture, et déterminer la mise en jeu ou l'accélération, si déjà le mouvement existait, des mouvements nerveux. Mais dans beaucoup de circonstances ce sont aussi des moyens d'intégrer de la force, et ils sont alors ce que j'ai appelé des *dynamophores*.

Enfin, dans d'autres circonstances, les médicaments introduits dans l'intérieur de l'organisme se comportent en vertu d'actions purement chimiques et ils contractent des combinaisons. C'est là un troisième mode d'action très fréquent.

Mais il y en a un quatrième très intéressant, c'est celui-ci : il y a des substances qui, au lieu de ne faire que traverser l'organisme, contractent des combinaisons avec le plasma,

pénètrent dans la trame des éléments, vivent de l'existence de ces éléments eux-mêmes, aussi longtemps qu'eux, et font par conséquent partie intégrante de l'organisme pendant un certain temps (altérants).

Parmi ces médicaments il y en a qui sont de véritables aliments, comme par exemple le fer, le soufre, le manganèse, l'huile de foie de morue; mais il y en a d'autres qui ne sont que des analogues des substances qui entrent dans la constitution normale de notre organisation, comme par exemple l'arsenic. Cette substance semble prendre la place d'une certaine proportion d'autres substances qui existent normalement et qui lui ressemblent.

J'aurais pu vous citer dans la première leçon des expériences de mon savant ami M. Paul Thénard, qui démontrent que de l'arséniate tribasique de chaux prend la place dans les corpuscules osseux du phosphate tribasique. Vous le voyez : arsenic et phosphore, deux corps voisins. Ces expériences, répétées un certain nombre de fois sur les animaux, confirment complètement la loi que je vous signalais dans la précédente leçon.

TROISIÈME LEÇON

THERAPEUTIQUE GÉNÉRALE (suite).

Corrélation des forces organiques. — L'organisme n'utilise que les forces naturelles; application à l'action de l'électricité.
Toute action médicamenteuse se réduit à un échange de matière ou de force
Importance du substratum organique : ergotine et strychnine.
Causes de l'élection des organes par les médicaments.
***Constitution physico-chimique :* Phosphore. — Phosphates terreux. — Arséniate de chaux. — Fer. — Sels de potasse. — Introduction des médicaments : alcool.**
***Affinité des éléments histologiques* : Alcool. — Éther. — Lécithine. — Protagon. — Myéline. — Acide cérébrique. — Alcaloïdes.**
Raison physique de ces affinités : teinture par les matières colorantes.
***Différences dans la sensibilité organique* : Muscles extenseurs et fléchisseurs.**
Voies d'élimination des médicaments.
SUBSTANCES MINÉRALES. — Composition chimique.
Parfaite : Sulfate de soude.
Imparfaite : Oxalates. — Cyanures. — Chlorates. — Chlorures. — Iodures. — Bromures. — Arséniates. — Sels de fer. — Sels de cuivre.
Combinaisons mal définies.
Combinaisons instables : Hyposulfites. — Hypochlorites.

MESSIEURS,

La nouvelle manière d'interpréter les faits dont je vous ai parlé dans la dernière leçon suppose une étroite corrélation entre les forces physiques et les forces organiques, puisque une substance tirée de la nature morte peut donner la force nécessaire à l'entretien de la vie.

La force est attachée à une certaine constitution matérielle des organes. Dans les globules sanguins par exemple, dans les muscles, dans les filets nerveux, dans la substance médullaire, dans la substance cérébrale, il y a des jeux fonctionnels n'utilisent en somme que les forces de la nature en gé

Je vous ai donné des exemples qui me paraissent de nature à apporter la conviction dans vos esprits. Je vous ai montré, par exemple, qu'un courant électrique peut ramener momentanément la contraction *volontaire* dans un organe qui l'avait perdue. Ce retour est absolument instantané, il dure aussi longtemps que dure le passage du courant et il disparaît avec la cessation même de ce passage. Seulement, j'ai oublié de vous présenter tout de suite les différentes manières d'interpréter ce phénomène.

Il est clair qu'il serait possible d'émettre cette opinion : à l'aide d'un courant électrique vous avez tout simplement chargé de force les éléments musculaires, et par ces conditions exagérées vous avez donné lieu à des manifestations de fonctions organiques un peu plus actives. Mais il est bien difficile de comprendre par ce procédé l'instantanéité de ce phénomène. A peine les rhéophores sont-ils appliqués que, sous l'influence de la volonté, le muscle se contracte. Cette instantanéité n'est pas en rapport avec l'idée que ce sont des actions ou mécaniques ou chimiques qui sont mises en jeu par l'influence du courant.

Mais il y a deux autres hypothèses à faire, toutes deux en harmonie avec la doctrine de la corrélation des forces.

L'une de ces hypothèses m'a été présentée par mon savant ami M. Berthelot : c'est l'hypothèse des relais. Vous savez que quand, dans un fil électrique très long, la déperdition se fait facilement dans une atmosphère brumeuse et humide, on est obligé, au bout d'un certain nombre de kilomètres, de remettre une machine électrique, afin de favoriser le passage du courant : c'est là ce qu'on appelle des *relais*. Ainsi, dans les temps de pluie, on est obligé d'avoir des relais entre Paris et Rouen. On pourrait admettre que dans les

conditions dont je parlais, c'est-à-dire lorsque le membre supérieur avait été paralysé, il y avait un certain degré d'inconductibilité des rameaux nerveux, et que, sous l'influence du courant, les mouvements pouvaient être communiqués depuis le centre jusqu'à l'extrémité des rameaux nerveux en contact par cette extrémité avec les fibres musculaires.

L'autre hypothèse, à laquelle je m'étais arrêté, repose sur la possibilité de restituer à un muscle qui n'en fait plus la force qu'il aurait dû faire.

Quelle que soit celle de ces deux hypothèses que l'on adopte, on doit toujours reconnaître la corrélation des forces physiques et organiques. Les substances médicamenteuses, et même très souvent les remèdes (car les impondérables ne sont pas des médicaments), agissent en cédant de la force à l'économie ou bien en lui cédant de la matière. Il résulte donc ceci : dans le conflit des médicaments et des remèdes avec l'économie, celle-ci reçoit ou perd, soit de la force, soit de la matière.

Au premier abord, il vous paraîtra étrange que l'on puisse expliquer cette diversité indéfinie des actions médicamenteuses avec cette uniformité de procédé que je suppose exister. Vous allez voir qu'il n'est pas difficile de faire concorder les faits avec cette vue doctrinale.

D'abord je vous ferai remarquer que, quant à la diversité des phénomènes que nous observons, elle peut s'expliquer par les effets positifs et négatifs des remèdes, c'est-à-dire des actions qu'ils produisent, et des réactions de l'organisme.

Mais vous allez comprendre qu'il est surtout simple de se rendre compte de leurs actions quand c
plicité et à la diversité des orgar

En effet, que les médicaments cèdent de la force et soient par conséquent des *toniques*, des *stimulants*, qu'ils soient en général des *excitants*, cela importe peu, si tantôt ils excitent le système nerveux sensitif, tantôt le système nerveux moteur. Si, lorsqu'il s'agit du système sensitif, ils s'adressent tantôt à celui qui est dévolu aux sens spéciaux, tantôt à la sensibilité générale, et ainsi de suite.

Pour le mouvement, voici par exemple l'ergotine et la strychnine, qui sont des agents de tonification pour le système moteur et qui probablement agissent en cédant de la force.

Mais l'ergotine s'adresse au système moteur de la vie organique, aux fibres lisses et probablement aux fibres nerveuses qui les animent.

Au contraire, la strychnine s'adresse à la moelle.

Par conséquent, tandis que l'ergotine produit un retrait des bronches et de l'utérus, la strychnine produit une exagération dans l'intensité de la force manifestée par les muscles.

Vous voyez que, quoique le mécanisme soit identique au fond, par cela seul que les médicaments s'adressent à des organes différents, les effets sont différents.

Je vous rendrai ces faits bien autrement intelligibles en faisant cette hypothèse : supposez qu'un médicament soit capable d'agir sur le système nerveux vaso-moteur constricteur, et un autre sur le vaso-moteur dilatateur (vous savez qu'aujourd'hui cette division fait autorité; elle était admise par Cl. Bernard, elle l'est par Vulpian); si nous supposons une action de même sorte, une excitation, une cession de force s'exerçant sur chacun de ces deux systèmes, les effets seront diamétralement opposés.

Si vous excitez le dilatateur, il en résultera une hyperhémie;

si au contraire vous excitez le vaso-constricteur, ce sera de l'ischémie, de l'anémie et tous les phénomènes que vous connaissez si bien.

Vous voyez donc qu'avec le même procédé, avec le même mode d'action, suivant que cette action est appliquée à des organes différents, vous aurez les effets les plus divers, et je crois qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer d'autres raisons.

Ici se présente cette question : Pourquoi certains médicaments s'adressent-ils à une région, à un organe, à une portion d'un appareil, et pourquoi d'autres s'adressent-ils à d'autres organes, à d'autres appareils ? Pourquoi par exemple l'opium fait-il élection dans l'encéphale ? Pourquoi la strychnine va-t-elle particulièrement s'adresser à la moelle ? Pourquoi l'aconitine agit-elle sur les expansions du système nerveux ? Pourquoi l'ergot agit-il sur l'utérus ? Je n'ai pas la prétention de vous donner les raisons de ces élections, mais il y a cependant certaines lumières qui peuvent être projetées sur cette portion du terrain de la science.

Je vous ferai remarquer que ce qui gouverne la direction que prennent les remèdes, c'est d'abord une sorte de prédestination, prédestination qui est attachée à leur constitution *physico-chimique*, et qui fait que ces remèdes vont prendre place chacun dans un tissu particulier, et qu'ils sont destinés à s'éliminer par de certaines voies.

Je le répète, ces prédestinations sont en rapport avec leurs qualités physiques et chimiques.

Pourquoi le phosphore est-il un stimulant du système nerveux, ou, comme on dit, un *nervin*, car c'est là l'expression univoque dont on se sert pour désigner ces faits ? Pourquoi étant un nervin, produit-il des effets parfois utiles cours d'affections telles que les paralysies, [illegible]

tabes et les différentes formes de *tabes*? La raison en est très simple :

Si le phosphore s'adresse au système nerveux, c'est qu'il en est un élément constitutif, et que par conséquent il est tout naturel que le système nerveux trouvant plus de phosphore qu'il n'y en a dans les aliments, se serve de ce phosphore, et que sa nutrition soit activée. S'il y en a trop, il y a excitation.

Voici maintenant les phosphates terreux : pourquoi modifient-ils le système osseux dans le rachitisme, dans l'ostéomalacie? pourquoi vont-ils relever la nutrition là ou elle est languissante, comme chez les anémiques, les cachectiques? La raison en est simple.

Les phosphates terreux vont consolider le système osseux qui est en train de se ramollir, parce qu'ils sont un élément indispensable à la constitution des corpuscules osseux.

Pourquoi réveillent-ils la nutrition? par la même raison. Il y a des expériences qui démontrent l'intervention efficace et nécessaire des phosphates terreux dans le développement de tous les tissus, et non seulement des tissus animaux, mais aussi végétaux. Ainsi mon savant collègue M. Gosselin a fait, il y a bien longtemps déjà, avec un naturaliste jeune alors, M. Alphonse Milne-Edwards, des expériences sur des animaux et sur des végétaux qui démontrent l'intervention des phosphates dans la nutrition.

Partout où il y a une cellule on peut dire qu'il y a une certaine proportion de phosphate terreux; il est donc naturel que ce phosphate aille aux cellules en voie de développement, qu'il serve à activer le travail de la nutrition.

L'arséniate de chaux peut prendre dans les os la place du phosphate. Pourquoi cela? parce que l'arsenic et le phosphore sont des corps très rapprochés l'un de l'autre.

Voici maintenant le fer: pourquoi va-il dans les globules? pourquoi sert il à en augmenter le nombre? Eh mon Dieu, c'est parce que le fer fait partie intégrante de cette matière colorante qu'on y trouve, et qu'il en est un élément, de même que le manganèse.

Vous voyez que par cela seul il était prédestiné à agir sur les hématies, et par conséquent à en restituer à l'organisme chez les gens anémiques et cachectiques à un titre quelconque.

Maintenant un dernier mot sur les sels de potasse. Ces sels ont de certains effets très spéciaux qui permettent de les utiliser dans un certain nombre de cas morbides.

Lorsqu'ils sont employés à dose modérée, ils sont des stimulants de la respiration, de la fonction musculaire. Pourquoi cette action sur les organes de l'hématose et sur ceux de la contractilité? C'est qu'il y a naturellement dans les globules sanguins une proportion notable de sels de potasse, et que ces mêmes sels sont en proportion considérable dans les muscles, qu'ils en constituent, pour ainsi dire, une partie intégrante. Par là, ce sont des aliments de ces organes spéciaux. Ils sont retenus par eux, charriés par le torrent circulatoire; ils sont emprisonnés par les globules, qui les emportent et les cèdent aux éléments.

Vous voyez par conséquent quelle est l'importance des sels de potasse dans les anémies; dans ces diathèses si fréquentes où on rend du sucre par les urines, dans le diabète sucré et le diabète albumineux; j'ajouterai dans la polysarcie, car, goutte, polysarcie, diabète albumine diabète sucré, tout cela, c'est une même famille morbide

Dans ces conditions les sels de potasse réveillent l'ac des globules, par conséquent favorisent les fonctions

muscles, et par conséquent aussi permettent à ceux qui sont surchargés de tissu adipeux de brûler davantage, puisque la circulation est dans des conditions meilleures.

Voilà des exemples qui vous démontrent, ce me semble, quelle est la condition qui dirige les différents médicaments vers tel ou tel organe et qui d'avance leur assigne la fonction à remplir, soit dans l'état physiologique, soit dans l'état morbide.

Quant aux substances qui ne jouent pas le rôle d'aliments, qui ne séjournent pas dans l'économie, qui ne font, pour ainsi dire, que passer après avoir produit les différents phénomènes très fugaces que je vous signalais, quelles sont les circonstances qui déterminent la direction qu'elles prennent, le lieu vers lequel elles vont frapper leurs coups? Les voici. Il y a d'abord le point d'application des substances qui ne sont pas appelées à jouer le rôle d'aliments. Il est clair que si vous appliquez une substance sur la muqueuse gastrique, vous y déterminerez certains phénomènes de contact qui précèdent toute absorption et qui sont en rapport avec le caractère anatomique de cette même muqueuse.

Voulez-vous un exemple? Vous introduisez dans l'estomac de quelqu'un qui est en syncope une certaine quantité de liquide spiritueux. Ce liquide, par son contact seul, détermine le réveil de toutes les fonctions : action réflexe, sympathie, comme disaient les anciens, et cela avant que le liquide n'ait eu le temps d'être absorbé.

Voilà un effet qui dépend du point sur lequel le médicament a été appliqué, car il est clair que vous l'auriez mis sur le sinciput sans obtenir la même chose.

Mais il y a des circonstances bien autrement importantes que celle-là : ce sont les affinités chimiques qui

entre les médicaments et les éléments histologiques et qui décident alors du point vers lequel se fera l'accumulation du médicament, et par conséquent vers lequel se porteront ses principaux efforts. J'y reviendrai tout à l'heure.

Je veux ajouter tout de suite qu'il y a une autre circonstance qui détermine aussi l'élection des médicaments, ce sont les voies de leur élimination. Ils s'éliminent les uns par une voie, les autres par une autre, et je vous montrerai qu'au passage ils déterminent là des phénomènes plus ou moins notables.

J'arrive tout de suite à cette question des affinités chimiques entre les médicaments et les éléments histologiques. Il y a longtemps que les médecins légistes ont remarqué des faits qui se rattachent à cette question ; il y a longtemps que mon très cher ami Tardieu[1] a signalé l'odeur d'alcool exhalée par le cerveau des hommes morts dans l'alcoolisme aigu. On a signalé depuis l'odeur éthérée chez les gens morts par éthérisation. A quoi tient cette particularité ?

J'ai émis la pensée, qui se trouve confirmée, vous le verrez, par d'autres considérations et par d'autres faits, que l'alcool, qui est capable de dissoudre un certain nombre de substances du système nerveux, s'y attachait exactement comme l'eau imprègne les substances avides d'eau.

Ce même fait a été vu sous un autre aspect et indiqué dès longtemps par un grand chimiste qui n'a eu qu'un seul tort, celui de devenir un grand industriel, par Justus Liebig.

Il a fait remarquer que les alcaloïdes intermédiaires entre

1. Tardieu, *Observations médico-légales sur l'état d'ivresse considéré [illegible] complication des blessures et comme cause de mort prompte ou [illegible] d'hyg.*, 1848, t. XL, p. 290), et *Étude médico-légale sur les [illegible]* 1879, p. 100).

les corps gras et les résines paraissent s'adresser particulièrement au système nerveux, et que dans le système nerveux se rencontrent des substances essentielles qui paraissent jouer un rôle considérable : tel l'acide cérébrique de M. Fremy, substance qui est un acide gras.

Liebig remarquait que cette prédilection des alcaloïdes pour le cerveau semblait être en rapport avec leurs analogies de constitution avec les principes immédiats dont le rôle paraît prépondérant dans le système nerveux. Il remarquait en effet que les alcaloïdes sont des corps voisins des corps gras.

Ce que disait Liebig de l'acide cérébrique, on pourrait l'étendre aujourd'hui à d'autres substances non moins essentielles au système nerveux, et en particulier à la lécithine de Gobley, au protagon d'O. Liebreich et à la myéline des tubes nerveux.

Vous comprenez donc pourquoi les alcaloïdes vont s'adresser plus particulièrement à ces organes renfermant des substances avec lesquelles ils ont la plus grande affinité; ils en sont, pour ainsi dire, les dissolvants comme tout à l'heure l'éther et l'alcool l'étaient pour les matières grasses du système nerveux.

Mais nous ne savons pas encore pourquoi tel alcaloïde fait choix de tel département du système nerveux; l'opium, en particulier, des hémisphères cérébraux, la strychnine de la moelle, l'aconitine des divisions de la cinquième paire.

Il est infiniment probable que c'est en vertu d'affinités chimiques du même ordre que celles que je vous ai signalées tout à l'heure.

Cette affinité n'est pas plus extraordinaire que celle que vous voyez tous les jours chez les ictériques. A quoi est due

cette coloration par l'hémaphéine ou par la matière colorante de la bile? à une affinité véritable que présentent ces matières pour le tissu fibreux, car c'est dans ce tissu que se fait cette coloration. C'est une sorte de laque organique qui se fait, pour ainsi dire, entre le tissu et la matière colorante; exactement comme vous voyez que certaines matières colorantes s'attachent de préférence à la soie et d'autres à la cellulose végétale. En microchimie vous voyez cela constamment. D'où vient qu'on se sert de solutions de carmin, de nitrate d'argent? C'est parce que ces substances chimiques ont une affinité particulière pour un certain ordre d'éléments, car quelquefois le noyau seulement est coloré.

Il en est de même de l'iode pour la matière glycogène. Supposez que ces substances qui sont inertes, qui s'attachent ainsi à un certain ordre d'éléments, soient en même temps des substances actives : il est clair que, jetées dans la circulation, elles produiraient sur eux des changements considérables dans leur structure et leur manière de fonctionner.

Ainsi il n'y a rien de difficile à comprendre ces phénomènes, qui ne sont cependant pas encore démontrés.

Il y a aussi un autre point à remarquer : lorsqu'on étudie dans leur ensemble l'action des médicaments, ou des poisons (c'est la même chose, ils ne diffèrent que par les doses), on ne tarde pas à s'apercevoir que les effets d'un médicament, d'un poison quelconque se font sentir de préférence sur certaine région, sur certaine division du système nerveux : qu'ainsi la sensibilité échappe souvent tandis que le mouvement est affecté, et quand il l'est, plus dans de certaines régions que dans d'autres.

Par exemple, vous administrez un médicament capable de produire la paralysie : quelle que soit la nature de cet agent,

où se fera-t-il sentir de préférence? Sur les muscles extenseurs des avant-bras et des membres inférieurs. N'est-ce pas quelque chose de très étrange? Et ici le fait ne s'explique pas uniquement par les affinités chimiques, mais par des prédispositions organiques.

Il en est de même pour le système sensitif. Les phénomènes de sensibilité persistent en vertu d'une circonstance anatomique qui n'a pas été suffisamment remarquée, mais sur laquelle j'appelle votre attention.

La sensibilité n'existe pas seulement là où il y a des nerfs de sentiment. Est-ce que vous ne savez pas que sur la face dorsale de la main il y a peu de filets nerveux? Et cependant il n'y a pas un point où, en vous faisant piquer, vous ne sentiez la piqûre de l'aiguille. A quoi cela tient-il? car ce serait un hasard que l'on ait toujours rencontré un filet nerveux. C'est que les éléments histologiques du derme sont tous doués d'une propriété, qui est l'excitabilité, et que quand leur excitabilité est mise en jeu, de proche en proche il s'établit une excitation dans les éléments histologiques qui sont en contact. C'est ce que Hunter appelait la sympathie de continuité et de contiguïté, c'est ce que l'on peut expliquer par la polarisation des éléments histologiques. Lorsque cet ébranlement est arrivé jusqu'à un filet de sentiment, celui-ci le communique au centre nerveux, mais il n'est pas parti de lui. En d'autres termes, les transmissions de sensibilité ne se font pas uniquement par des filets nerveux, mais aussi par des surfaces. Cela vous fait comprendre que même avec la lésion d'un filet nerveux, d'une branche nerveuse, il y ait encore transmission de l'impression, parce qu'elle se transmet par des trajets qui ne sont pas marqués à l'aide de tubes et de filets nerveux.

Il en est tout autrement pour la motricité, qui est attachée à des ramifications nerveuses de telle sorte que les mouvements volontaires ne peuvent être transmis que par des filets nerveux. Pourquoi cette différence d'action sur les extenseurs et les fléchisseurs? différence bien plus grande qu'on ne le croit, et telle que j'ai pu dire autrefois, ce qui a été admis depuis, qu'il devait y avoir dans les centres nerveux des régions distinctes pour les muscles qui étendent et pour ceux qui ploient le corps.

Eh bien, la région des muscles qui déploient est une région infiniment plus impressionnable à tous les agents d'excitation ou de dépression que n'est la région qui gouverne les muscles qui reploient le corps. Et c'est cette prédominance qui fait que, quand vous introduisez de la strychnine, vous produisez des convulsions dans les muscles qui déploient et non dans les autres. Pour mnémoniser ces phénomènes, je n'ai qu'une chose à vous dire, c'est que cette prédominance de force se manifeste déjà dans la vie intra-utérine; à elle est due la position courbée qu'affecte le fœtus dans le sein de sa mère, et cette prédominance se continue pendant toute la vie extra-utérine.

Maintenant, un mot sur les influences exercées par les voies d'élimination, sur le mode d'action, sur les élections que font les médicaments par rapport à certains organes. Pourquoi les essences, l'essence de térébenthine, de cajeput, d'eucalyptus, exercent-elles leur influence sur les voies respiratoires ou sur la peau? C'est parce qu'elles passent par les voies respiratoires et qu'elles traversent les glandes sudoripares, qu'alors au passage elles déterminent les effets dont elles sont capables.

Pourquoi le copahu produit-il des effets si considérables

vers l'appareil uro-génital? Parce qu'il passe par les reins, et qu'après avoir été éliminé par ces glandes il modifie la muqueuse à son passage.

Pourquoi les cantharides ont-elles une si grande réputation dans certaines régions de l'Orient? Pourquoi développent-elles une puissance factice et bien courte? Parce qu'elles sont éliminées par les reins en proportion suffisante pour déterminer des phénomènes de phlogose.

Si le chlorate de potasse guérit si bien un certain nombre d'affections buccales, c'est qu'il est éliminé par les glandes salivaires ou par les glandes annexes. Vous comprenez alors que dans la stomatite ulcéro-membraneuse il puisse déterminer des modifications favorables au contact de l'appareil glandulaire.

Enfin, voici l'émétine, c'est-à-dire le principe actif de l'ipéca, qui, introduite sous la peau, jetée dans le torrent circulatoire, s'en va déterminer des phénomènes de vomissement. Pourquoi? Il y a deux hypothèses, je le sais bien; mais il n'y en a qu'une bonne, c'est celle que j'ai donnée autrefois :

L'élimination se fait par l'appareil digestif. Elle n'agit pas tant qu'elle circule; mais quand elle est éliminée par les glandes du tube digestif, principalement par le foie, alors elle arrive dans l'intestin comme si elle y avait été introduite directement, et, une fois que la quantité est suffisante, elle détermine des nausées, des vomissements. Ceci est aujourd'hui au-dessus de toute contestation. L'émétine, introduite dans l'estomac, agit énergiquement comme nauséant vomitif à la dose de 0gr,15 à 0gr,20. Introduite dans le tissu cellulaire, son action est bien moindre; il faut augmenter la dose, la porter à 0gr,30 pour obtenir des effets. Si vous

expérimentez sur des animaux et que vous les sacrifiez au bout d'un certain temps alors qu'ils semblaient pris de malaise, vous trouvez dans l'intestin de l'émétine que vous pouvez administrer à un autre animal, et avec laquelle vous le faites vomir [1]. Voilà donc bien des circonstances dans lesquelles les effets d'une substance sont en rapport avec la direction qu'elle prend pour quitter l'économie qu'elle n'a hantée que pour un temps très court.

J'arrive maintenant à une question très intéressante, c'est celle de savoir (puisque nous avons établi que les médicaments agissent surtout par des qualités chimiques) à quoi les différents remèdes doivent leurs propriétés. C'est à la nature des éléments qui entrent dans leur constitution, c'est au mode d'arrangement de ces éléments, c'est aussi à une structure particulière.

Vous savez ce qu'on entend par structure en fait de chimie. Il est clair que si vous prenez simplement de l'oxygène ou de l'azote, ils agissent de manière différente. Si vous prenez des corps comme l'arsenic et le phosphore, c'est la même chose : donc la nature des éléments a une influence considérable sur l'action des médicaments. Mais il y a aussi le mode de combinaison que ces éléments affectent, et vous verrez dans la prochaine leçon qu'il y a des faits d'un intérêt extrême qui seraient inattendus, si la science ne les avait enregistrés depuis longtemps.

Je dis que les combinaisons introduisent aussi de grandes différences dans la manière d'agir des substances qui n'agissent que comme corps chimiques. Il y a lieu ici de distinguer trois cas :

1. Toutes ces expériences très démonstratives ont été faites par M. le Dr d'Ornellas.

1° Cas dans lesquels la combinaison est tellement parfaite que les actions élémentaires disparaissent. Dans le sulfate de soude, ce n'est ni l'acide sulfurique ni la soude qui agissent, c'est un sel inoffensif qui a un rôle à jouer dans la circulation et qui, lorsqu'il est introduit en assez grande quantité, produit les effets que vous connaissez.

2° Il y a des cas dans lesquels la combinaison n'est pas tellement parfaite qu'il n'y ait un certain groupe d'éléments qui n'imprime son cachet au médicament;

Et il y a ici deux ordres de faits : tantôt c'est un corps neutre, tantôt c'est un corps acide qui prédomine, ou bien c'est celui qui joue le rôle de base.

Par exemple, lorsque vous avez affaire à des oxalates, c'est l'acide oxalique qui est le dominant, c'est lui qui imprime son cachet au corps. Donc les oxalates doivent surtout leur activité à l'acide oxalique.

Les cyanures sont dans le même cas ; c'est le cyanogène ou l'acide cyanhydrique qui leur donne leurs propriétés et thérapeutiques et toxiques.

Il en est de même pour les chlorates et pour les chlorures alcalins, pour les bromures et les iodures, pour l'arsenic et les arséniates : de façon que dans tous ces cas ce sont les métalloïdes qui jouent toujours le rôle électro-négatif, ou bien les acides jouant ce rôle qui prédominent ; dans les autres cas, ce sont des bases.

Toutes les fois qu'à la place des alcalis vous aurez affaire à des métaux proprement dits, ce sont eux qui, d'une manière générale, auront l'influence la plus grande sur les actions physiologiques du médicament. Ainsi, quel que soit l'acide combiné avec le fer, c'est celui-ci qui prédomine. Quel que soit l'acide combiné avec le cuivre, c'est le

cuivre ; avec le mercure, c'est le mercure ; je pourrais ajouter avec la baryte, mais on ne l'emploie plus, je n'ai plus besoin d'insister.

Mais il y a aussi des circonstances dans lesquelles les choses ne se passent pas comme je viens de le dire, ce sont celles dans lesquelles on a affaire à des combinaisons peu définies. Il est clair que quand vous aurez affaire à un sel excessivement acide chimiquement, vous pouvez considérer l'acide comme libre, de même pour les sels très basiques vous pouvez considérer la base comme libre.

3° Il y a enfin d'autres cas. Si vous avez affaire à des hyposulfites, à des hypochlorites, ce n'est plus ici précisément ni l'acide ni la base qui ont de l'influence, ce sont leurs dérivés. Ainsi, les hypochlorites dégagent incessamment d'un côté du chlore, de l'autre de l'oxygène, et agissent par conséquent au moyen de ces deux corps.

QUATRIÈME LEÇON

THERAPEUTIQUE GENERALE (suite).

SUBSTANCES ORGANIQUES : Simplicité de composition.
Nature des éléments : anesthésiques : hydrogènes carbonés.
Rôle de l'azote. — Exceptions : picrotoxine, dub oisine, morphine, thé, café, coca.
Groupement moléculaire : amidon, gomme, dextrine, glycose animale et végétale, glycocolle, acide benzoïque, éther nitreux, azotite d'éthyle, acide cacodylique.
Composition chimique : curare et strychnine, sanguinarine, apomorphine.
Translation de l'action médicamenteuse : imbibition, capillarité, contagion, action réflexe, liquéfaction.

MESSIEURS,

Ce sont les substances d'ordre minéral qui présentent les particularités que je vous ai signalées dans la dernière leçon. Dans les substances d'origine organique les choses sont loin de se passer de la même façon.

Quand vous envisagez ce qu'il y a de disparate dans l'action des différentes substances du règne végétal : d'un côté, gomme, sucre, amidon ; de l'autre, des alcaloïdes, des glucosides ; les unes substances inertes, les autres d'une violence dont on n'a idée qu'en songeant à la dynamite : quand vous comparez ce spectacle si divers, vous comprenez tout de suite que la nature des éléments qui entrent dans la constitution de ces substances organiques a bien peu d'importance, que ce sont les modes d'arrangement, les combinaisons qui présentent l'importance majeure.

En effet, vous le savez, les substances organiques sont constituées par trois ou quatre principes, toujours les mêmes,

auxquels viennent s'ajouter d'autres éléments accessoires qui d'ailleurs sont eux-mêmes peu variés : oxygène, hydrogène, carbone; il s'y ajoute de l'azote.

Eh bien, comment comprendre qu'avec une pareille simplicité de constitution chimique il y ait des divergences aussi profondes dans les actions?

Il y a certainement une part à faire à la nature des éléments des substances organiques, mais je vous montrerai que la partie la plus large appartient au mode d'arrangement de ces éléments.

On a remarqué que les composés qui jouent le rôle d'anesthésiques et que nous employons en chirurgie et en médecine, sont des substances qui se ressemblent presque toutes, et sont extrêmement voisines les unes des autres. Ce sont plus ou moins des hydrogènes carbonés, c'est-à-dire des corps dans lesquels une ou plusieurs molécules d'hydrogène pourront être remplacées par des molécules de corps simple ou de chlore, comme dans le chloroforme. Mais au fond c'est toujours à peu près la même constitution : de l'hydrogène et du carbone. Cependant, ces substances-là jouissent toutes de la propriété d'enlever la sensibilité et par conséquent la douleur.

Eh bien, on peut encore aller plus loin, et établir que tous les hydrogènes carbonés sont plus ou moins des anesthésiques. Vous voyez que la nature des constituants exerce une grande influence.

Je veux tout de suite vous donner la preuve de cette proposition. Vous savez tous quels sont les effets des bouquets de fleurs enfermés dans les espaces confinés. Ces émanations odoriférantes sont nocives et il en peut résulter les accidents les plus graves, allant quelquefois jusqu'aux

apparentes de la mort, quand l'espace est étroit et les fleurs très odoriférantes, comme les tubéreuses. Eh bien, ces émanations ne sont pas autre chose que des hydrogènes carbonés qui se dégagent.

Il en est de même pour les émanations du houblon. Vous n'avez qu'à coucher un enfant sur un sommier constitué par des cônes de houblon : il dormira, il sera anesthésié.

L'essence de térébenthine, dont on se sert constamment pour peindre les maisons, est aussi un anesthésique d'une grande violence, tellement que les ouvriers qui travaillent dans des chambres closes, qui y couchent, sont quelquefois pris des accidents les plus graves. Ils tombent dans la somnolence, le coma, après avoir eu du mal de tête, des vomissements, enfin tous les phénomènes d'un empoisonnement.

Vous le voyez : hydrogène, carbone. Sans doute il y a là une influence de la constitution chimique, puisque ce sont deux seuls corps simples combinés pour produire les mêmes effets; mais il y a aussi celle de l'arrangement particulier des molécules, comme vous le verrez tout à l'heure.

Pour vous montrer quelle peut être l'influence de la constitution chimique, il me reste à vous dire que les substances les plus actives sont des substances azotées; ce sont les alcaloïdes. Il y a bien aussi, parmi les substances neutres, des corps qui ne renferment pas d'azote et qui pourtant sont d'une grande énergie, et tous vous avez désigné d'avance la digitale; mais enfin, il faut en convenir, presque toutes les substances d'une grande violence sont des substances azotées.

L'azote semble jouer un rôle considérable au milieu des molécules de ces substances, et les chimistes admettent que c'est un centre d'attraction, que c'est autour des molécules

d'azote que viennent se grouper les molécules des autres corps simples, de manière à produire l'arrangement d'où résultera par exemple une molécule d'aconitine.

Mais il ne faudrait pas ici encore attacher trop d'importance à l'azote, car si l'azote, en tant que corps simple, exerçait une influence prépondérante, l'intensité d'action des substances serait en rapport avec la proportion d'azote dans les molécules. Or il n'en est rien.

Je pourrais vous citer la picrotoxine, qui est un des poisons les moins azotés et cependant les plus violents.

Je pourrais aujourd'hui y joindre la duboisine, alcaloïde nouveau qui vient d'être retiré par M. Petit d'une plante de l'Australie, le *Duboisia miropioides*, appartenant à un groupe intermédiaire entre les solanées et les scrofularinées ; c'est une substance voisine de l'atropine, et qui, malgré sa violence, renferme peu d'azote.

La morphine, qui est moins violente et qui, au lieu d'être employée à la dose de un milligramme, est employée à la dose de plusieurs centigrammes, renferme déjà plus d'azote.

La proportion est bien plus grande dans la quinine et ses dérivés.

Enfin ces alcaloïdes extraits des substances que j'ai appelées dynamophores, utilisées en thérapeutique et dans l'alimentation, le thé, le café, la coca, sont, de tous les alcaloïdes, les plus azotés et cependant les moins violents.

Ainsi, vous le voyez, ici encore nous ne pouvons pas mettre l'intensité des effets en rapport avec la nature des éléments.

Il faut donc faire intervenir l'arrangement moléculaire, et surtout lorsque nous considérons les corps isomères. Car ils sont non seulement constitués par les mêmes élément

mais aussi dans la même proportion, et cependant ils sont doués des propriétés les plus différentes.

Voici par exemple l'amidon, la gomme, la dextrine, dont la formule commune est $C^{12}H^{10}O^{10}$, substances isomères, mais bien différentes. Voici les hydrogènes carbonés, dont je vous parlais tout à l'heure; mais il est bon d'y revenir pour montrer combien, là, ces faits sont évidents, à savoir qu'il ne faut pas mettre sur le compte de la constitution élémentaire les propriétés des corps.

Ces hydrogènes carbonés, si différents les uns des autres par leurs propriétés, leur aspect, leur poids moléculaire, sont tous constitués à peu près de la même façon. On peut dire que dans la plupart des essences, depuis l'essence de citron et de térébenthine, c'est toujours la même constitution CH ou des multiples. Au fur et à mesure que ces molécules deviennent plus lourdes, vous voyez la substance perdre de sa volatilité et gagner du poids spécifique. Ceci vous fait donc bien comprendre comment le groupement moléculaire exerce son influence sur les propriétés organoleptiques.

Voici un autre exemple : les deux espèces de glycose, la glycose végétale, c'est-à-dire le sucre de certains végétaux, et la glycose animale, le sucre de diabète, c'est toujours $C^{12}H^{12}O^{12}$; mais quelle différence entre ces deux corps! Tandis que le sucre de raisin, injecté dans la circulation d'un chien, apparaît dans l'urine; au contraire le sucre de diabète injecté dans le même milieu y restera à titre d'élément, exactement comme s'il avait été formé par l'organisme lui-même. L'animal ne deviendra pas diabétique.

Mais où la différence est bien plus grande encore, c'est quand nous comparons la glycose avec l'acide acétique; c'est la même composition, ce sont les mêmes éléments dans

les mêmes rapports, et pourtant quelle différence entre le sucre et l'acide acétique!

Voici une troisième série, le glycocolle ($C^4H^5AzO^4$), qu'il faut connaître, car cette substance joue un rôle considérable dans une foule de phénomènes thérapeutiques. Quand on a à parler de l'acide benzoïque, on ne peut pas ne pas parler du glycocolle. Eh bien, l'éther nitreux, l'azotite d'éthyle, a la même composition que le glycocolle et il peut devenir toxique. Mais ici l'activité n'est pas énorme.

Voici un cas plus étonnant. Vous connaissez tous les effets de l'acide arsénieux, si utilisé surtout autrefois comme toxique, alors qu'on ne savait pas s'assurer de sa présence dans un cadavre. L'arsenic, si violent à l'état de liberté, perd toute espèce d'activité lorsqu'il est engagé dans une combinaison qu'on appelle *cacodyle*. Eh bien, l'acide cacodylique, qui renferme 54 p. 100 d'arsenic, peut être introduit en quantités énormes dans l'économie, sans agir comme poison. Vous voyez qu'ici on a la démonstration évidente qu'à la faveur d'un mode particulier de combinaison, des propriétés attachées à la matière élémentaire peuvent être dissimulées, de même que tout à l'heure je vous ai montré que des modes particuliers d'arrangement font naître des propriétés qui n'existaient pas.

La composition élémentaire est donc absolument insuffisante pour rendre compte des propriétés des médicaments ainsi que de leur diversité d'action.

Ferons-nous alors entrer en ligne de compte la constitution chimique et attacherons-nous à cette structure toute l'importance que nous avons été obligés de r[illegible] stitution élémentaire?

C'est ici un point de l'histoire d[illegible]

dois toucher, parce que ce point a été mis en relief dans un certain nombre de travaux français et étrangers récents. De plus, il est indispensable que vous soyez au courant de ces choses.

Dès 1841, un chimiste anglais, Black, avait déjà dit que c'était la structure moléculaire qui dans les médicaments était importante, que le reste devait être mis dans le second plan. Et il avait poussé les choses très loin, car il s'était efforcé d'établir que des substances très diverses par leur constitution, mais par cela seul qu'elles sont isomorphes, exercent la même action thérapeutique. Seulement il avait oublié que les substances qui cristallisent de la même manière, sont déjà des substances qui sont constituées par des éléments très analogues.

Par exemple prenons le triphosphate de chaux et le triarséniate qui sont isomorphes. Je vous ai montré que ce dernier va dans les os prendre la place du triphosphate. Mais à quoi cela tient-il? Non à ce qu'ils sont isomorphes, mais à ce que leurs constituants sont analogues. Ce n'est donc pas l'isomorphisme qui fait l'identité d'action physiologique; celle-ci est attachée à des analogies fondamentales entre les éléments des corps qui sont isomorphes.

Vous voyez par conséquent qu'il n'est pas possible de se fonder uniquement sur la structure, car l'isomorphisme, d'après toutes les considérations auxquelles on s'est livré, indique la structure moléculaire, comme chaque morceau d'une colonne exprime la colonne tout entière. C'est ainsi qu'on peut se rendre compte de la structure dans les substances chimiques.

Eh bien, il y a des structures semblables avec des différences considérables dans l'action physiologique et théra-

peutique, et il y a des structures dissemblables avec des ressemblances considérables au point de vue de ces mêmes actions. Par conséquent il est impossible d'accorder au point de vue de Black l'importance qu'il lui supposait.

Mais voici des expériences des plus intéressantes qui touchent à des points capitaux de la thérapeutique et qui vous montreront combien cette structure est d'ordre secondaire dans un certain nombre de cas.

Ces expériences sont celles faites presque en même temps par Crum-Brown et Thomas Fraser en Angleterre, et en France par Jolyet et André Cahours.

Elles établissent ceci : c'est que dans une molécule d'un alcaloïde (prenons la quinine, la strychnine ou la morphine) on peut remplacer un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un ou plusieurs atomes d'éthyle ou de méthyle sans changer la structure de cette molécule.

Si l'opinion de Black était fondée, il ne devrait pas y avoir de changement notable dans l'action physiologique de cette molécule, qui reste ce qu'elle était quant à sa structure.

Eh bien, non seulement l'action n'est pas identique, mais elle est quelquefois inverse de ce qui existait primitivement.

Un des principaux alcaloïdes sur lesquels les expérimentateurs français et anglais, presque au même moment (cependant la première publication a été faite par Fraser), firent des recherches, fut la strychnine.

Ils ont substitué des molécules d'éthyle à l'hydrogène de cet alcaloïde et obtenu de la sorte de nouveaux alcaloïdes, entre autres l'éthylstrychnium.

Ils les ont expérimentés, et ils ont remarqué les différ[illegible]
les plus profondes avec les alcaloïdes primitifs, di[illegible]
allant quelquefois jusqu'à l'antagonisme le plus

Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est ce qui se passe à propos de la strychnine.

En expérimentant l'éthylstrychnium, on a vu qu'au lieu de posséder un convulsivant et un tétanisant, on avait au contraire une substance qui paralysait le système moteur, en agissant particulièrement sur les extrémités périphériques des nerfs moteurs.

Or rappelez-vous les belles expériences de Cl. Bernard sur le curare, vous verrez que c'est exactement la même manière d'agir.

Et ceci est d'autant plus remarquable que les voyageurs nous avaient appris que le curare était fourni essentiellement par des lianes appartenant au genre *Strychnos*, que le reste n'était que l'accessoire.

Les principales strychnées employées sont les *Strychnos toxifera*, *colubrina*, *castellana*.

Au dire des voyageurs, les indigènes font bouillir ces lianes dans une marmite, d'où, après un temps plus ou moins long, ils retirent le curare. Mais comment se fait-il que par cette opération, un *Strychnos* qui est tétanisant devienne paralysant?

Aujourd'hui, que nous savons qu'il suffit d'une si petite modification dans la composition de la strychnine pour faire que d'un tétanisant elle devienne un paralysant, nous comprenons comment il peut se faire que les alcaloïdes des *Strychnos* se modifient dans l'opération que leur font subir les indigènes et deviennent des éthylstrychnium.

Cette idée de la similitude entre le curare et la strychnine, que j'ai émise il y a longtemps, a été adoptée par Fraser lui-même.

Je dois toutefois ajouter que les analyses qui ont été faites

du curare n'arrivent pas à démontrer l'identité entre l'éthylstrychnium et le principe actif du curare.

Mais les différences sont tellement fugaces que, si l'on n'agit pas avec beaucoup de délicatesse, on ne les voit pas.

Il y a des faits analogues aussi pour la morphine. La morphine est un hypnotique des plus puissants : il suffit de lui enlever une molécule d'eau pour en faire, sans changer sa structure, de l'apomorphine, qui est une substance vomitive. Ce changement est si peu de chose que, pour peu qu'on la place dans des conditions favorables, elle redevient morphine.

Vous voyez que là il y a encore un fait analogue à celui que je viens de vous citer : c'est-à-dire que si vous enlevez une molécule d'eau, comme tout à l'heure, ou une molécule d'hydrogène, à un alcaloïde sans altérer sa structure, vous n'en changez pas moins ses propriétés, et par conséquent on ne peut pas dire que les propriétés soient attachées à la structure moléculaire.

J'ajoute tout de suite, parce que c'est un point intéressant, que la sanguinarine, qui est l'alcaloïde d'une papavéracée, renferme une substance active, qui, justement, jouit des propriétés de l'apomorphine, comme si, dans la famille des papavéracées, il y avait une structure particulière pour les principes actifs, et que cette structure donnât naissance dans les pavots à la morphine et dans les plantes voisines à une substance active qui rappelle la morphine débarrassée d'une molécule d'eau.

En somme, lorsque nous récapitulons les causes des modifications d'ordre chimique qui exercent sur les médicaments une influence plus ou moins considérable au point de vue de leur action, nous voyons qu'il faut tenir un gra[nd] compte de la constitution élémentaire, du groupem[ent]

léculaire, autrement dit, de conditions variables suivant que la substance est composée par un nombre plus ou moins considérable de molécules élémentaires; il faut tenir aussi un certain compte de la structure, qui se fait ordinairement autour de l'azote quand il s'agit de composés organiques, ainsi que de l'état de dynamisation des composés dont il s'agit.

Je vais passer à l'étude des moyens à l'aide desquels les médicaments peuvent répandre leur action dans l'économie tout entière, alors que leur application n'a eu lieu que sur un point circonscrit. Quels sont les moyens de diffusion pour l'action médicamenteuse? Ces moyens sont divers, et je vais les passer en revue successivement.

On trouve d'abord la translation du médicament, puis la propagation des effets que le médicament a produits sur le point avec lequel il a été en contact.

Translation des principes actifs : elle se fait par bien des mécanismes. Alors, par exemple, que vous introduisez dans l'angle de l'œil une goutte d'une solution concentrée d'atropine, vous ne tardez pas à voir que l'œil tout entier est mouillé et que par conséquent il s'en fait un étalement qui permet au médicament d'être absorbé par une surface plus étendue. De même, lorsque vous introduisez un médicament dans le tube alimentaire, il est d'abord reçu dans la bouche, vestibule des voies digestives, et pour peu qu'il ne soit pas très soluble, qu'il résiste à la destruction, vous le voyez parcourir toute l'étendue du tube digestif. Voilà par conséquent un autre mode de propagation, de cheminement de la substance active.

Mais je suppose cette substance active introduite dans le tissu cellulaire : ici nous rencontrons d'autres pr[illegible] a une sorte d'imbibition par capillarité. Au

vous voyez se faire une diffusion du liquide. Si vous introduisez la substance sous la peau d'un animal que vous pouvez sacrifier, vous voyez qu'à un moment donné la substance s'est répandue dans un cercle plus ou moins étendu, suivant sa diffusibilité et suivant les conditions du tissu dans lequel elle se trouve.

Ces phénomènes se produisent par la voie de ce qu'on appelle la capillarité et aussi par celle d'osmose : endosmose et exosmose.

Vous voyez les éléments histologiques des différents tissus se charger de principes actifs. Quand ces principes actifs se disséminent, ainsi que dans le tissu cellulaire sous-cutané, ils rencontrent des vaisseaux capillaires de tout ordre : veines, lymphatiques, artères ; ils sont alors absorbés, et une fois absorbés ils circulent et vont se porter dans tout l'organisme, et s'arrêter dans différents appareils suivant leur affinité.

Voilà donc, de par l'imbibition d'abord, puis plus tard par la circulation, un mode de diffusion de la substance active.

Maintenant nous allons voir comment se propagent les actions qui ont été exercées dans un premier point, alors que la substance active ne devrait pas se disséminer dans l'économie.

Ces actions se propagent en vertu de ce que les anciens appelaient la sympathie. Mais, voulant nous rendre compte des phénomènes, nous sommes allés plus loin, et c'est ici que nous avons à faire intervenir la loi des actions réflexes.

Voici, par exemple, un sinapisme que vous appliquez à la surface du corps. Sa substance active n'est point absorbée ; mais il n'empêche que si le sinapisme a été appliqué sur un sujet en syncope, vous voyez ce sujet se ranimer et ses yeux



s'ouvrir. Par quel procédé ce phénomène s'est-il produit? par l'intermédiaire d'un acte réflexe : douleur, puis impression sur un nerf de sentiment à la périphérie cutanée; translation de cette impression au centre nerveux et excitation de celui-ci, puis renvoi de l'excitation vers le cœur.

Eh bien, lorsque vous introduisez chez un sujet en état de syncope, dans l'estomac, une liqueur spiritueuse, elle n'est pas absorbée que déjà elle a ranimé le sujet.

C'est également par un effet d'ordre réflexe que la propagation et la généralisation de l'effet local produit sur la muqueuse gastrique se sont faites.

Mais il y a d'autres moyens de propagation de l'action physiologique et thérapeutique : c'est ce que Hunter appelait sympathie de continuité et de contiguïté, c'est-à-dire sympathie entre deux portions d'un même organe, ou bien entre deux organes qui sont en contact l'un avec l'autre.

Ces phénomènes de sympathie, de continuité et de contiguïté sont très manifestes lorsqu'il s'agit de phénomènes morbides.

Rien n'est plus facile à comprendre que cet ordre de phénomènes sympathiques, quand on étudie par exemple la marche de l'inflammation. Vous savez combien on a discuté sur l'inflammation, les uns faisant intervenir les lymphatiques, les autres s'appuyant sur la continuité veineuse, d'autres enfin sur les nerfs. Aucune de ces manières de voir ne répond à la réalité des choses. Comment comprendre ces inflammations circulaires provoquées par une cause quelconque? Comment comprendre cette régularité de développement circulaire quand il s'agit des parenchymes, d'une surface sphérique, avec l'aide de vaisseaux qui suivent une direction déterminée? J'en dirai autant pour le systè

veux. Lorsque vous avez appliqué un corps irritant sur une région périphérique, l'irritation se prolonge de proche en proche, d'élément en élément; comme si vous aviez là une sorte d'équilibre de tension, de force entre les différentes parties élémentaires des tissus, qui fait que, lorsque vous portez l'irritation sur une, l'autre y prend part. Et c'est même comme cela que vous pouvez comprendre comment l'irritation peut s'étendre circulairement; comment, perdant en intensité comme le carré du rayon, il arrive un moment où elle n'est plus manifeste. Voilà donc un mécanisme à l'aide duquel vous pouvez vous rendre compte de certaines actions physiologiques.

Ce mécanisme n'est pas très rare; il est assez difficile à démontrer, mais on sent qu'il existe. Voici par exemple un cas. Vous employez des cataplasmes pour une douleur située profondément dans le ventre; il faut que vous ayez une raison à donner pour expliquer leur action. Les cataplasmes, comme beaucoup d'autres topiques, sont des moyens d'occlusion, capables de soustraire une portion de la périphérie à l'influence des agents extérieurs, et ils agissent non seulement sur le lieu même de leur application, mais aussi dans une étendue plus ou moins éloignée. Il suffit en effet d'avoir placé la périphérie dans des conditions particulières au point de vue de l'état de tension, pour que de proche en proche le même état gagne les parties qui sont en connexion plus ou moins immédiates avec la périphérie sur laquelle vous agissez.

Sans parler encore de phénomènes de sympathie par action réflexe, ici ce sont des substances capables seulement de modifier la sensibilité périphérique. Ce fait est tellement vrai que Trousseau disait bien souvent qu'on pouvait guérir

les affections étendues et inaccessibles à nos agents locau topiques, en modifiant seulement une portion de la part malade. Il n'hésitait pas à dire que quand on a affaire à d inflammations de l'arrière-gorge qui s'étendent jusque ve l'œsophage, à des granulations, à des ulcérations tuberc leuses, il suffisait de modifier une portion de la surface, cel accessible à nos regards, pour modifier aussi le reste. Ce q pourrait s'exprimer de cette façon : de même qu'il y a u contagion du mal, de même il y a une contagion du bien. S vous calmez une partie d'une région, par cela même vou calmez la région tout entière.

Puisque les corps chimiques jouant le rôle de médic ments ne peuvent exercer leur action qu'au contact, puisqu beaucoup d'actions ne peuvent s'exercer que par l'interm diaire de la diffusion, dans l'économie, des principes actifs et non pas par l'intermédiaire de ces phénomènes de sympa thie que j'ai énoncés tout à l'heure; puisque l'action de médicaments ne s'exerce pas par influence, il faut bien qu le contact soit immédiat entre la substance agissante e l'organe qui doit recevoir son impression. L'absorption es donc la condition à peu près générale de la modification d tous les systèmes par les agents que nous mettons en contact tantôt avec la peau, tantôt avec les muqueuses.

Eh bien, quelles sont les conditions de l'absorption mé dicamenteuse? c'est-à-dire quelles sont les conditions qu favorisent l'action des médicaments? L'état liquide ou l liquéfaction possible est une condition à peu près *sine qua non* de l'absorption des substances médicamenteuses. Vous remarquerez que je ne dis pas la solubilité dans l'eau, je dis l'état liquide, parce qu'il y a en effet des liquides gras qui sont immédiatement absorbés.

Vous savez que ces liquides sont directement absorbables par les villosités intestinales au sommet desquelles se trouvent des espèces d'entonnoirs constitués par de larges cellules d'épithélium. Dans ces cellules sont reçues les matières grasses, qui les traversent pour passer dans les vaisseaux sous-jacents, de même que vous pouvez obtenir la filtration d'une matière grasse à travers un filtre, à la condition de l'avoir humecté d'huile. J'avais donc raison de dire qu'il faut la liquidité et non la solubilité aqueuse. Mais je conviens que c'est là un cas tout à fait exceptionnel et que, ordinairement, c'est la solubilité dans l'eau qui favorise le plus l'absorption.

Les substances solubles dans l'eau sont celles qui sont le plus facilement absorbées, mais il y en a un grand nombre qui y paraissent insolubles et ne sont pas moins absorbées. En effet, c'est qu'il existe dans les premières voies un certain nombre de principes chimiques qui favorisent la dissolution de différentes matières destinées à devenir des médicaments. Ainsi les bases rencontrent des acides dans l'estomac; les substances acides rencontrent des bases. Dans la seconde partie du tube digestif, il y a des sels, tels que le chlorure de sodium, et c'est ici qu'intervient la belle expérience de Mialhe. Il y a enfin par-dessus tout des matières grasses qui favorisent la dissolution du soufre, du phosphore et même de l'arsenic. Enfin il y a aussi de l'albumine et des matières albuminoïdes.

On ne se fait pas une idée de la puissance de ces dernières substances sur d'autres qui sont insolubles, et alors même qu'elles ont été débarrassées de chlorure de sodium ; par cela seul qu'un agent rencontre du mucus ou de l'albumine, la dissolution s'établit dans un temps plus ou moins court, et c'est là un des moyens les plus généraux pour favoriser la dissolution.

CINQUIÈME LEÇON

Voies d'introduction des médicaments.

Action dissolvante de l'albumine.
Rôle de la pesanteur dans l'absorption : liséré gingival; tatouage.
VOIES D'INTRODUCTION DES MÉDICAMENTS : *Voie digestive :* bouche; syphilis infantile; névralgie de la cinquième paire.
Estomac : Inconvénients de cette voie; décomposition des médicaments dans l'estomac.

MESSIEURS,

Je vous parlais de l'albumine, à la fin de la dernière leçon; il y a, en effet, une circonstance qui n'a été connue que dans ces derniers temps et qui joue le rôle le plus important : c'est la solubilité d'un très grand nombre de substances, insolubles dans l'eau, dans les produits albuminoïdes, tels que l'albumine proprement dite et le mucus, qui peuvent se rencontrer dans les premières voies. Là où il se trouve des substances albuminoïdes, elles sont le dissolvant par excellence des matières absolument insolubles par elles-mêmes. Ainsi on peut dissoudre du mercure métallique dans l'albumine et dans les substances analogues. Vous voyez que le nombre des dissolvants qui peuvent favoriser l'absorption est très considérable, et que surtout ces dissolvants peuvent se trouver partout.

Mais n'y a-t-il que les substances dissoutes qui peuvent pénétrer dans la circulation pour être entraînées par elle? Non, il y a des substances solides qui peuvent être et qui sont absorbées à l'état solide. C'est là, je le veux bien, un point de curiosité; mais il ne mérite pas moins qu'on s'y arrête un

peu, parce qu'il s'y rattache des particularités physiologiques intéressantes.

On a nourri des lapins en mêlant beaucoup de charbon à leurs aliments; et on s'est aperçu, après un certain temps, qu'il y avait du charbon dans leurs ganglions prévertébraux et mésentériques. Ces expériences sont plus faciles quand on agit sur cette malheureuse grenouille, victime habituelle de nos expériences. Lors donc qu'on la nourrit avec de l'amidon mélangé de particules de charbon, on retrouve le charbon à peu près partout; elle finit par être pigmentée dans presque tous ses tissus.

Ces expériences ont été faites régulièrement par Osterlein. Plus tard, elles ont été poursuivies par Eberhard, par Kölliker, dont le nom vous est bien connu, par Meyer, par Donders, et enfin, par Mensonidès. Ils ont tous obtenu les mêmes résultats. Il est donc manifeste que des substances solides peuvent pénétrer dans les vaisseaux.

Au premier abord on comprend difficilement ce passage, mais, en y réfléchissant un peu, on s'aperçoit qu'il n'y a là rien de très étonnant. Considérez le liséré gingival qui apparaît chez les ouvriers qui sont exposés à des émanations de plomb. Les particules de plomb arrivent sur des gencives plus ou moins molles, souvent saignantes chez les ouvriers, s'y déposent, pénètrent par leur propre poids et finissent par être enveloppées par les tissus au fur et à mesure de la rénovation organique. Ce procédé nous rend compte de la manière dont les particules solides peuvent pénétrer dans les vaisseaux. Les particules sont déposées à un endroit quelconque, elles finissent par être enveloppées par les tissus, et alors elles peuvent circuler, si bien que lorsqu'on pratique le tatouage, les matières colorées, soit en

rouge, soit en bleu, se retrouvent dans les ganglions axillaires; le tatouage ayant eu lieu sur l'avant-bras, elles n'ont pu y parvenir qu'à la faveur de la circulation. Mais ce n'est pas là un moyen pratique de faire pénétrer ces substances médicamenteuses dans l'organisme, et du reste, il pourrait se faire des embolies dans les parties où la circulation est plus difficile.

En définitive, sans tenir compte des fluides autres que ceux qui sont aqueux, on peut dire que les substances qui pénètrent le mieux par absorption, sont celles qui sont préalablement solubles dans l'eau ou bien miscibles à l'eau.

J'arrive maintenant à une question des plus intéressantes pour nous, c'est celle des voies d'introduction des médicaments. Il y a une distinction à établir entre le lieu d'application et la voie d'introduction.

A la vérité, les médicaments peuvent être mis un peu partout, à la condition d'avoir des instruments qui pénètrent plus ou moins facilement. Mais nous ne devons appeler voies d'introduction que celles qui, d'une manière intentionnelle ou accidentelle, sont ouvertes aux médicaments.

Mais il faut reconnaître qu'alors que l'on ne veut produire que des effets topiques, on produit aussi des effets généraux. C'est ainsi que quand vous traiterez des lésions secondaires ou plus ou moins avancées de la syphilis par du mercure appliqué topiquement, il faudra vous défier de l'absorption. Car si la surface a une étendue suffisante, il pourra vous arriver de provoquer de la stomatite. Par conséquent *lieu d'application* et *voie d'introduction* sont deux choses qui, souvent, se confondent.

On peut partager en cinq catégories les voies d'introduction des médicaments.

D'un côté, les membranes muqueuses, qui sont habituellement la voie la plus usitée. Elles se partagent elles-mêmes en : tube digestif, appareil respiratoire, appareil urogénital, appareil visuel et appareil auditif.

Par toutes les muqueuses de ces appareils peuvent se faire des absorptions médicamenteuses.

J'ai mis le tube digestif en tête parce que, assurément, c'est lui qui est le plus fréquemment ouvert. Nous trouvons là la bouche, l'estomac et le rectum.

Du côté de l'appareil respiratoire, nous avons les fosses nasales, voie d'absorption plus importante qu'on ne le pense, car il y a eu bien des empoisonnements par les collyres, tout simplement parce qu'ils pénétraient dans les fosses nasales, par les points lacrymaux. Nous avons aussi les bronches et les alvéoles pulmonaires.

Il y a maintenant toute une méthode très inétressante, celle des inhalations, des humages, soit qu'ils se pratiquent sur des vapeurs ou, au contraire, sur des liquides pulvérisés, qui s'adresse à cette voie d'introduction.

Du côté de l'appareil urogénital nous avons l'absorption par l'urètre, la vessie, le vagin.

Du côté de l'œil, la conjonctive et la cornée.

Du côté de l'oreille, le conduit auditif, la trompe d'Eustache et la caisse du tympan.

Voici une autre grande surface également ouverte à l'absorption, c'est la périphérie cutanée.

Mais ici il y a plusieurs conditions à considérer : l'absorption s'effectue à travers la peau intacte ou non.

Si la peau est intacte, nous avons à considérer quelques variantes ; ou bien on se contente de faire à sa surface des applications de médicaments ; ou bien, au contraire, on suit

les procédés très anciens qui ont été méthodisés plus tard, c'est-à-dire que par des frictions on arrive à forcer les pores de l'épiderme ; par ces frictions on use l'épiderme et on livre le derme à l'absorption des substances qui n'auraient pu pénétrer sans cela.

Il y a aussi un autre procédé, c'est l'absorption par la peau dénudée, c'est-à-dire la méthode endermique ou diadermique. Cette méthode a joui d'une grande vogue, mais aujourd'hui elle est à peu près inusitée.

Elle a été remplacée par la méthode hypodermique, qui consiste dans l'introduction des matières dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Il y a encore une modification des différentes méthodes à l'aide desquelles on fait pénétrer les substances dans l'intérieur de l'économie, c'est la méthode inaugurée par Lafargue de Saint-Émilion. Il inoculait les matières dans l'épaisseur du derme. C'était pour ainsi dire la première partie de cette méthode que nous désignons sous le nom d'*hypodermique*.

La méthode hypodermique a eu des antécédents, quoiqu'elle paraisse récente.

Il y a longtemps que pour la première fois on a, en créant une cavité artificielle, déposé des substances médicamenteuses dans le tissu cellulaire.

Trousseau faisait des incisions jusqu'au tissu cellulaire et déposait au niveau de l'origine du sciatique un pois de belladone, d'opium, qui étaient ses principaux agents.

Véritablement, c'était déjà de la méthode hypodermique, mais des plus primitives, et qui n'avait pas la valeur de cette méthode si élégante constituée par la pratique de Pravaz.

Nous avons aussi une autre méthode qui a été ii

imaginée, ou tout au moins tellement modifiée p

mes anciens internes, M. Luton [1], qu'on peut dire qu'elle lui appartient. Il a eu l'idée d'introduire des substances médicamenteuses tantôt dans des parenchymes, tantôt dans des régions cellulaires profondes, comme le tissu cellulaire profond d'un membre, les ganglions, le corps thyroïde. Cette méthode s'appelle *Méthode de substitution parenchymateuse*. L'auteur la fait servir surtout à produire des effets inflammatoires qui provoquent la destruction de la partie qui était le siège ou d'une induration, ou d'une inflammation chronique.

Néanmoins, quand on introduit par cette méthode des substances absorbables, elles produisent des effets diffusés et généralisés, par conséquent elle méritait de trouver place ici.

Mais aussi quelquefois on se sert des plaies ou des fistules pour introduire des substances médicamenteuses. Ainsi dans des fistules on a introduit du chloral et on a calmé les douleurs. De même on a introduit de la teinture d'iode et on a déterminé non seulement une modification du trajet, mais aussi une absorption d'iode utile chez les gens qui portent ce genre d'affection.

Les cavités séreuses seraient elles-mêmes fort utiles, mais il y a un inconvénient, c'est qu'elles sont éminemment irritables, qu'elles déterminent des phénomènes de la plus grande gravité, par exemple lorsqu'il s'agit du péritoine. Bien que l'on ait vu des absorptions médicamenteuses se faire par des cavités séreuses, ce n'est pas une voie que l'on puisse recommander. Je vous en parle parce que lorsque l'on a introduit de l'iode dans une séreuse articulaire, on a été

...ées *à effet local*. Paris, 1875.

quelquefois témoin de phénomènes d'iodisme plus ou moins intenses.

Il y a aussi l'introduction des substances actives dans le système vasculaire, dans les veines, dans les artères. C'est ce que l'on a d'abord appelé l'*infusion*. Cette méthode date déjà de très loin, de deux siècles. On l'a d'abord pratiquée sur les animaux, puis enfin sur l'homme. Il faut dire aussi que ce sont moins des substances médicamenteuses que l'on a introduites que du sang, tantôt d'animaux et tantôt du sang humain, quand il fallait restaurer des sujets plus ou moins débilités. Cette opération date de 1665 sur les animaux, et de 1677 sur l'homme.

Ce sont des moyens exceptionnels, et d'avance je vous dis que je n'approuve pas le moins du monde l'introduction dans les veines de substances capables de produire le sommeil; ce sont des moyens dangereux, et qui ont manifesté leur action par des phénomènes de la plus haute gravité.

Voilà quelles sont les voies d'introduction des médicaments.

J'arrive à vous parler de la principale, c'est-à-dire de l'administration des médicaments par les voies digestives.

Ici, dans les voies digestives, il faut distinguer différentes régions, car les conditions anatomiques et physiologiques ne sont pas identiques partout. Quoique l'objectif soit le même, cependant il y a des régions dans lesquelles l'absorption est facile, d'autres où elle est plus difficile. Et cela tient à des conditions extrêmement variées :

D'une part la ténuité ou l'épaisseur de l'épithélium ; d'autre part le séjour plus ou moins prolongé que les substances peuvent faire dans le tube digestif, ou bien la prédominance du mouvement d'exhalation dans ces régions par rapport à celui d'absorption.

Puis il y a les différentes conditions qui peuvent modifier les substances médicamenteuses, qui peuvent en diminuer l'activité ou même les détruire. Vous verrez tout à l'heure l'application de ces considérations.

Je commence par la bouche. C'est une portion du tube digestif qui au premier abord vous semble bien peu utile pour l'absorption médicamenteuse; c'est une portion où l'épithélium est très solide, de plus c'est un lieu de passage. Cependant la bouche est une porte d'entrée qu'il ne faut pas négliger. On peut arriver à faire absorber par là des substances médicamenteuses qui seraient difficilement absorbées par d'autres procédés et d'autres voies. Par exemple, on peut dans la bouche faire absorber des substances solides et liquides qui seraient difficilement déglutiés. On confie les substances solides à la bouche à l'aide de frictions, on les étale sur la surface plus ou moins étendue de la face interne des joues, au-dessous de la langue. La quantité de substance ainsi déposée, en raison de sa nature, est suffisante pour agir, et dans un certain nombre de cas on obtient d'excellents résultats.

Ainsi, lorsque l'on a affaire à la syphilis chez les nouveau-nés, il est très difficile de leur faire absorber des médicaments. On pourrait à la rigueur mettre dans le lait de la liqueur de Van Swieten, mais souvent les enfants refusent toute autre chose que le sein. Dans ce cas c'est une habitude établie de faire des frictions dans l'intérieur des joues avec du protoiodure hydrargyrique, et cette minime quantit[illegible] médicament suffit à guérir la syphilis.

Autrefois on pouvait administrer à la [illegible] cation qui devait guérir l'enfant, mais [illegible] aujourd'hui, avec les modifications [illegible]

qu'à la condition que la nourrice soit la mère. On n'a pas le droit de traiter une nourrice mercenaire pour une maladie qu'elle n'a pas.

Il y a aussi des circonstances dans lesquelles on n'a pas besoin d'effets généralisés, mais où on en veut de régionaux; par exemple dans les névralgies de la cinquième paire, très souvent, on met entre l'arcade dentaire et la joue une boulette d'ouate imbibée d'éther ou de chloroforme. Trousseau même, dans des conditions analogues, y mettait de l'extrait de belladone.

Vous voyez qu'il y a bien des circonstances dans lesquelles la bouche devient une voie d'absorption.

Quant à l'œsophage, c'est un simple conduit dans lequel les aliments, pas plus que les remèdes, ne séjournent; par conséquent il ne peut nous offrir aucun secours pour l'absorption.

Mais l'estomac, quelle est sa valeur comme moyen d'absorption? Je n'hésite pas à le dire, il règne sur la nature de l'introduction stomacale des illusions qui ont été complètement détruites par des expériences exécutées en bonne forme.

En effet, ce n'est pas un organe d'absorption, elle ne s'y effectue que d'une manière très lente et très difficile. Vous n'aurez qu'à réfléchir aux conditions dans lesquelles il se trouve, soit lorsqu'il est à l'état de vacuité, soit lorsqu'il est rempli.

A l'état de vacuité, l'estomac est dans un état constant de desquamation, qui forme à sa face interne une couche gélatiniforme qui va s'épaississant dans l'intervalle des repas; s'il y a un état saburral, on trouve une masse énorme de cette matière qui couvre l'estomac, qui le remplit on peut dire.

Si bien que la substance médicamenteuse qui vient à tomber dans cet estomac n'y trouve que très difficilement le moyen de se mettre en contact avec la surface absorbable.

On y trouve souvent aussi des résidus alimentaires ; même chez les gens bien portants il n'est pas rare que quatre, six heures après un repas, il y en ait encore.

Puis on y trouve des ferments de toutes sortes, des acides qui dans certains cas sont nuisibles pour les médicaments.

Enfin, dans l'estomac le séjour des matières est forcément prolongé, et ce séjour, qui paraît favorable à l'absorption, devient défavorable quand il y a des ferments de toute sorte, ferments normaux, ferments accidentels, corpuscules divers faisant fonction de ferment.

Eh bien, dans ces conditions, les matières médicamenteuses qui ont pénétré dans l'estomac et qui y séjournent s'y détériorent, perdent toute efficacité.

Par conséquent vous voyez qu'étant mieux connues les conditions physiologiques de l'estomac, on comprend que ce soit une mauvaise voie d'absorption.

Je disais que des expériences démonstratives sont venues mettre en évidence cette infériorité de l'estomac.

Une d'elles, due à Claude Bernard, consiste à introduire dans l'estomac, après ligature du pylore, une solution plus ou moins considérable de strychnine. Tant que l'orifice pylorique reste fermé on peut attendre et il n'y a pas de tétanos, ni de convulsions produites par cet alcaloïde. Mais si l'on vient à lâcher la ligature, en quelques minutes les phénomènes de tétanos se produisent.

La substance n'avait donc pas été détruite par l'estomac, ce que du reste on pouvait prouver encore d'une autre façon. Il suffisait de reprendre du liquide dans cet estomac,

de le donner à un autre animal, et celui-ci éprouvait toutes les influences des alcaloïdes convulsivants.

Par conséquent voilà une expérience démonstrative et qui prouve que l'estomac absorbe très difficilement.

Il est clair que le degré de résistance à l'absorption variera suivant la nature de la substance présentée. Ainsi il y a des observations déjà assez anciennes qui démontrent que l'eau est facilement absorbée, et il y en a d'autres qui prouvent que des substances qui sont extrêmement dyalisables, telles que le prussiate jaune de potassium et de fer, sont des substances qui s'absorbent encore assez bien par l'estomac.

Mais il y en a d'autres, parmi lesquelles le curare, qui s'absorbent avec une grande difficulté et qui par conséquent ne doivent pas lui être confiées.

Je pourrais encore vous rappeler ici une expérience de Cl. Bernard. Il a fait voir que le curare, lorsque la muqueuse de l'estomac était intacte, pouvait y être introduit sans qu'il déterminât aucun des accidents auxquels il donne lieu quand il est jeté dans le système vasculaire. Lorsqu'il est introduit dans l'estomac rempli par des aliments, au premier abord il semblerait qu'il dût se mêler à la pâte chymeuse et alors se trouver en contact avec la muqueuse stomacale; mais dans l'estomac les choses ne se passent pas tout à fait comme on se l'imaginait il y a un certain nombre d'années. Il ne faut pas croire qu'il y ait là une cavité unique et dans laquelle se fasse un mélange de matières. Cl. Bernard, en nourrissant des lapins pendant trois jours avec de l'herbe, puis pendant un jour avec des carottes, a démontré que ces dernières, récemment introduites, formaient une sorte de cylindre qui occupait la partie centrale de la pâte chymeuse.

Dans de pareilles conditions il est difficile que la substance vienne à atteindre la muqueuse pour être absorbée : elle reste englobée dans la pâte alimentaire et elle ne peut être absorbée que quand ces matières se dissocient dans l'intestin grêle.

Ainsi, vous le voyez, il y a de grandes difficultés à l'absorption stomacale, soit quand l'estomac est vide, soit quand il est rempli par des aliments. Et lorsque les conditions que je viens de vous montrer existent, on comprend comment les substances médicamenteuses confiées au tube digestif subissent des actions telles, que leurs effets sont énormément amoindris et quelquefois à peu près nuls.

En effet, songez à ce qui doit se passer dans le cas dont je viens de vous parler, pour une substance telle que la digitaline, qui va subir des actions chimiques de toutes sortes, rencontrer des acides, rencontrer de l'oxygène, car on déglutit de l'air. Est-ce que les substances comme la digitaline, qui sont éminemment actives lorsqu'elles sont à l'état libre et ne sont pas engagées dans des combinaisons, ne perdent pas toute leur activité quand elles sont brûlées ?

Voyez ce qui se passe pour le phosphore, substance toxique par excellence à l'état de liberté. Eh bien ! ce même phosphore, lorsqu'il rencontre dans l'estomac une quantité considérable d'air, peut se transformer en acides phosphoreux et phosphorique de manière à faire une sorte de limonade intellectuelle, comme disent les Allemands, et cela ne donne lieu à aucun des accidents produits par le métalloïde pur.

Il se produit aussi dans l'estomac des dédoublements qui font que des substances très actives ne font plus à peu près rien du tout. Car il est clair que si vous prenez de

sides, de la digitaline par exemple, si vous l'introduisez dans un estomac renfermant des ferments capables de transformer ces substances en sucre d'un côté, et en autre chose, d'un autre, vous n'aurez plus de digitaline. C'est ce qui fait que dans un certain nombre de cas on n'obtient aucun résultat dans un estomac qui renferme des débris alimentaires.

Ce que j'ai dit des glycosides, je le dirai également des alcaloïdes intermédiaires entre les glycosides et les alcaloïdes types. Il y a par exemple un certain nombre d'alcaloïdes azotés qui cependant, lorsqu'ils sont introduits dans l'économie, se comportent comme les glycosides, c'est-à-dire qu'ils s'altèrent, qu'ils se dédoublent, de telle façon que dans les sécrétions, dans l'urine en particulier, on ne les retrouve plus.

Par exemple il y a dans le buis un alcaloïde, la buxine, qui a toutes les qualités dont je parlais tout à l'heure, si bien que lorsqu'on vient à examiner les urines, même quand on a poussé la dose jusqu'à 2 grammes, on ne retrouve rien.

Il y en a d'autres, comme l'esculíne, que l'on retire de l'écorce de marronniers d'Inde et même certains alcaloïdes, tels que l'aconitine, qui sont d'une instabilité si grande que lorsqu'ils rencontrent dans l'estomac des substances un peu actives, ils s'altèrent.

C'est ce qui fait que l'aconitine, qui peut être le plus violent des poisons, peut aussi se montrer à peu près inerte, suivant les conditions dans lesquelles se trouve l'estomac.

Vous voyez que tous ces phénomènes ont une importance considérable.

Eh bien, les conséquences pratiques à déduire de ce que je viens de dire sont les suivantes : il faut administrer à

jeun les substances organiques surtout quand elles sont facilement altérables. La recommandation est absolue quand il s'agit de l'atropine, de l'aconitine, encore à peu près pour les alcaloïdes du pavot, quoiqu'ils soient déjà beaucoup plus stables. Mais enfin, même dans ces conditions-là, si les substances actives rencontrent un estomac chargé d'aliments, elles seront en grande partie altérées. Il faut même éviter de flairer les plats qui vous plaisent, de recevoir l'odeur des cuisines, de prendre un bouillon, toutes ces choses sont détestables parce qu'elles suffisent à appeler une sécrétion très active du suc gastrique.

Nous savons qu'il suffit d'approcher du museau d'un chien un morceau de viande qui l'excite pour qu'on voie sourdre le suc gastrique, et si en même temps on lui donne de l'eau de Vichy, c'est une véritable rosée, une pluie.

Par conséquent, administrez ces substances le plus loin possible des repas et en dehors de la présence des aliments. Au contraire on peut donner soit aux repas, soit au moment de manger, des substances qui résistent davantage, telles que les alcaloïdes du quinquina. Trousseau avait remarqué que certains estomacs devenaient rebelles à la quinine ; il eut alors l'idée de la donner au moment des repas. Il n'est encore pas douteux qu'ainsi elle était mieux tolérée, mais il est moins douteux qu'elle produisait des effets moins notables et qu'il fallait des quantités considérables de sels de quinine pour avoir des résultats, pour obtenir les effets de 25 ou 30 centigr., il n'en fallait pas moins de 50. C'est surtout quand il s'agit des minéraux que l'on doit administrer les remèdes en même temps que les aliments.

SIXIÈME LEÇON

Voies d'introduction des médicaments (suite).

Estomac (suite) : intolérance, trismus, œsophagisme, cancer; avantage de l'introduction des médicaments par l'estomac : médicaments histogéniques; altérants; fer; arsenic.
Intestin grêle : moyens propres à lui réserver le rôle d'absorption, même après l'introduction par l'estomac; enrobement par la graisse et la gélatine.
Avantages de la voie intestinale.
Gros intestin : ses avantages; ses facilités; lavements médicamenteux. Quelques inconvénients; moyens propres à les combattre; action locale; échos de sensibilité.

MESSIEURS,

Outre les inconvénients attachés à l'estomac, inconvénients que je vous ai exposés dans la dernière leçon, et qui sont inhérents à la méthode d'ingestion stomacale, il y a des inconvénients aléatoires.

Par exemple, il n'est pas rare que la muqueuse gastrique, soit sous l'influence de la maladie première, soit sous celle de doses répétées d'une substance irritante, devienne très irritable. Cette susceptibilité s'oppose à l'introduction de médicaments tant soit peu irritants; en particulier le sulfate de quinine ne peut plus être conservé, surtout quand on l'introduit à doses élevées, comme dans les climats torrides, où 2 grammes par jour sont une dose fréquente. En pareille circonstance, on se trouve entre deux écueils : d'une part la non-administration du remède, d'autre part les inconvénients graves qui peuvent en résulter pour la muqueuse stomacale.

Il y a bien aussi la difficulté qu'opposent un certain nombre de sujets indociles, à l'administration du médicament par la bouche : les enfants, les femmes.

Il y a même quelquefois une impossibilité absolue, comme chez les gens qui ont du trismus, de l'œsophagisme, des cancers de la bouche, de la langue, du pharynx.

Eh bien, malgré tous ces inconvénients, la voie stomacale reste encore la meilleure, c'est celle qui doit être habituelle, parce qu'elle est facile, commode, naturelle. Ingérer des médicaments par la bouche, c'est faire quelque chose d'analogue à ce que nous faisons lorsque nous introduisons des aliments, et le malade, n'ayant pas besoin de leçons, laisse au médecin sa liberté et garde la sienne pour lui. Dans les conditions de la vie actuelle, ce sont là des avantages qui font que la méthode stomacale restera toujours celle qui sera le plus habituellement pratiquée.

D'ailleurs la méthode stomacale est la seule qui soit bonne pour un certain nombre de médicaments, par exemple pour les médicaments aliments, pour ceux qu'on a appelés des analeptiques, et que j'ai appelés des *histogéniques*, c'est-à-dire des médicaments capables de favoriser la genèse des éléments histologiques; de plus, ils doivent être administrés à des doses tellement massives qu'il serait impossible de les introduire par la voie cutanée. Je n'ai qu'à vous citer l'huile de foie de morue, dont on prend 2, 3, 4 cuillerées par jour. Il est clair aussi que des médicaments tels que le fer, le manganèse ne peuvent guère être administrés que par la voie de l'estomac, d'autant qu'ils ont besoin soit des liquides de l'estomac, soit de ceux du tube digestif pour être absorbés, pour se dissoudre.

D'ailleurs j'ajouterai que, mêlés à la pâte chymeuse, prenant place déjà dans les peptones, ils sont à moitié assimilés quand ils arrivent dans la circulation.

Il y a aussi les médicaments altérants, qui sont éminem-

ment propres à être introduits dans la cavité stomacale et à y être absorbés; médicaments que j'ai appelés *métatrophiques*, je vais vous dire pourquoi.

Vous savez qu'autrefois, à part les remèdes qui produisaient des effets manifestes, que les simples garde-malades pouvaient constater, tous les autres étaient des *altérants*. Toutes les fois que la physiologie rudimentaire de l'époque ne permettait pas de comprendre le mode d'action des remèdes, on en faisait des altérants : aussi leur nombre était-il immense. Peu à peu la physiologie s'éclairant par l'observation et l'expérience, on a fini par comprendre le mécanisme de l'action d'un certain nombre de remèdes et, au fur et à mesure, on prenait les altérants et on les plaçait les uns parmi les nervins, les autres parmi les hypnotiques. On en faisait des classes en rapport avec leurs effets thérapeutiques. Il n'est resté en fin de compte, après avoir constamment enlevé, constamment écrémé les altérants, qu'un petit nombre de substances auxquelles on ne comprenait pas grand'chose jusqu'à ces derniers temps.

Ce sont, en somme, des médicaments agissant d'une manière lente sur les tissus. Je n'ai qu'à vous citer parmi ces corps : l'or, le mercure, l'iode. Toutes ces substances agissent sur la nutrition, c'est pour cela que je les ai appelées métatrophiques. Ces médicaments sont aussi des substances qui ont besoin, dans un certain nombre de cas, d'être pour ainsi dire dissimulées dans une masse plus ou moins considérable de substances qui en neutralisent les effets topiques, qui ont besoin d'être aidées pour devenir absorbables.

Ces substances doivent aussi être introduites par la voie stomacale, et non seulement par l'estomac, mais aussi par l'estomac rempli de la masse alimentaire.

Ainsi, par exemple, le fer qui est un modificateur dans le sens que je viens de dire, c'est au moment où l'on se met à table qu'il faut le prendre.

Il en est de même pour les préparations arsenicales, parce que vous diminuez les inconvénients topiques et vous favorisez la dissolution de la substance.

Il n'y a qu'une seule circonstance qui, en pareil cas, doive défendre d'ingérer le médicament modificateur avec l'alimentation, c'est lorsque cette substance exerce une influence fâcheuse sur le travail digestif.

Il y aurait un beau chapitre à faire sur l'action des médicaments dans l'intérieur de l'estomac et des premières voies, sur les modifications auxquelles ils sont exposés et sur leur influence sur la digestion.

J'ai autrefois commencé cette étude pour le phosphore, parce que j'avais remarqué qu'en le donnant au moment de prendre les aliments, il y avait souvent chez un certain nombre de malades des phénomènes gastriques fâcheux de dyspepsie, qui se traduisaient par la lenteur du tube digestif et souvent par des renvois. Alors je me suis avisé de chercher quelle pouvait être l'influence du phosphore sur la fermentation peptique. J'ai donc fait pratiquer une fistule à un chien, puis j'essayais le suc gastrique limpide et abondant. Je mettais ce suc de premier choix en contact avec des cubes de viande placés dans des tubes; j'en mettais aussi avec d'autres cubes de même poids et de même qualités, mais qui étaient saupoudrés de phosphure de zinc, qui était à ce moment recommandé comme un moyen énergique contre les paralysies. Tandis qu'au bout d'un certain nombre d'heures, les cubes qui n'avaient pas reçu de phosphure de
dans toute leur masse, brunâtres, demi-

transparents, les autres n'avaient subi aucune espèce d'altération visible. Par conséquent, vous le voyez, la poudre de phosphure de zinc empêchait la fermentation peptique. Vous comprenez bien aussi qu'elle doit agir de la même façon dans l'estomac.

Voilà donc une circonstance à laquelle il faut avoir égard, seulement nous ne sommes pas fixés sur le nombre des substances médicamenteuses qui peuvent faire avancer ou retarder le travail digestif.

J'arrive à l'intestin grêle, qui est la véritable voie d'absorption médicamenteuse. C'est là que l'absorption s'effectue avec la plus grande activité et les formes les plus diverses sous lesquelles on puisse offrir à l'économie une substance que l'on a pu introduire. En effet, qu'il s'agisse de matières dissoutes dans un corps gras ou dans un liquide aqueux, il y a toujours là des organes actifs et qui se chargent de leur absorption. Il y a cependant encore des principes jouant le rôle de ferments, la pancréatine, par exemple, qui peuvent, dans une certaine mesure, modifier la constitution des substances, et par conséquent en modifier l'activité dynamique. Mais, comme l'absorption s'effectue rapidement, il y a aussi des chances pour que ces altérations n'aient pas le temps de se produire.

Il y aurait donc un avantage énorme à jeter directement la substance médicamenteuse dans la première portion de l'intestin. Eh bien, il y a certains artifices à l'aide desquels on peut faire que les substances introduites par la bouche arrivent non pas intactes, mais moins altérées qu'elles le sont habituellement, dans l'intestin grêle. Ce sont les suivants :

On peut introduire le médicament dans des matières

grasses, et si les matières grasses sont peu fluides ou si elles ne le deviennent qu'à une température élevée, elles passent dans l'estomac en gardant le principe avec lequel elles ont été combinées.

Il y a aussi l'enrobement de la substance dans une capsule d'abord gélatineuse, puis recouverte d'un enduit cireux. J'ai recommandé, en 1868, ce procédé pour introduire de la bile dans le tube digestif, chez les sujets qui n'en ont pas assez et chez qui elle semble être un élément indispensable à l'accomplissement du travail digestif, ou bien quand on a cru que la bile pouvait être aussi un agent utile dans un certain nombre d'affections du système nerveux. Si vous avez intérêt à faire arriver la bile dans l'intérieur de l'intestin, il faut qu'elle soit encapsulée et enduite de matière cireuse, de façon qu'elle ne se désagrège que quand elle est en contact avec le suc pancréatique.

Ce conseil a été suivi par M. Mourrut qui prépare une pancréatine très utile et beaucoup meilleure qu'un certain nombre d'autres, qui en partie nous viennent d'outre-Rhin et qui sont absolument inertes.

Il y a aussi un autre procédé qu'on a employé d'une manière tout à fait inconsciente, mais qui n'en donne pas moins de bons résultats :

Quand vous introduisez dans la cavité stomacale un produit organique, organisé, tel que la poudre de quinquina, de coloquinte, vous introduisez en réalité des cellules ou des fibres qui renferment le principe actif et qui ne le cèdent que peu à peu, au fur et à mesure qu'il chemine dans le tube digestif. Dans ces conditions-là, une gr[illegible] e la substance active échappe par cons[illegible] stomacale et n'est absorbée qu[illegible]

L'introduction, par ces procédés, de la poudre de coloquinte, des drastiques tels qu'aloès, ricin, jalap, gomme-gutte, a fait la réputation d'un certain nombre de pilules. Je ne veux pas vendre le secret, puisque certains industriels vivent de cela, mais je vous dirai que certaines pilules ne doivent leur supériorité qu'à un enrobement qui leur permet d'arriver sans altération jusque dans l'intestin.

On peut dire que les cellules du tissu cellulaire de la coloquinte s'en vont tout le long de l'intestin et ne se déchargent que successivement au contact de surfaces muqueuses étendues. Il en résulte ce double avantage qu'il n'y a pas d'action dans la partie supérieure du tube digestif, qu'elle ne détermine pas la révolte de l'estomac, et qu'elle se continue pendant beaucoup plus longtemps.

J'arrive à vous parler du rectum et du côlon. Eh bien, ici, la physiologie vous indiquait par avance que le rectum et l'S iliaque doivent être des voies d'absorption excellentes.

En effet, quelle est la modification des fèces dans ces dernières parties du tube digestif? Cette modification consiste dans l'assèchement des matières. Dans toute la longueur de l'intestin grêle, elles restent pour ainsi dire fluides, à peine grumeuses, pâteuses; elles ne deviennent solides que dans le gros intestin, et leur dessiccation s'achève dans l'S iliaque du côlon, qui allonge le chemin.

C'est donc une surface qui est ouverte constamment à l'absorption.

Ce que la physiologie vous indiquait a été vérifié et par l'expérience des siècles et par l'expérimentation plus récente.

L'expérience des siècles? mais est-ce que nous ne savons pas ce que valent les clystères destinés à faire absorber quelques médicaments? ce sont des moyens d'agir très effi-

cacement. Nous savons ce que valent les suppositoires, et cependant les trochisques sont faits habituellement avec de la matière grasse, mais néanmoins, lorsque l'on introduit un cône de beurre de cacao chargé d'extrait d'opium, on voit des effets physiologiques.

Plus récemment on a noté également que des substances alimentaires pouvaient être introduites par cette voie et pouvaient dans une certaine mesure, malheureusement trop restreinte, suppléer à l'introduction par les voies supérieures. Bien entendu, il faut introduire des aliments qui n'exigent aucune élaboration. Que servirait de l'amidon par le rectum? Mais on peut introduire des substances renfermant de l'alcool, du vin. On peut introduire par là les substances azotées qui sont solubles, même de l'albumine, mais surtout des substances plus modifiées se rapprochant plus des substances du règne animal. Eh bien, il y a des expériences et des observations qui démontrent qu'à l'aide de bouillon, de vin, et souvent des deux ensemble, on est parvenu à soutenir les forces de sujets qui étaient en train de s'effondrer.

On a bien souvent l'occasion d'utiliser ces moyens dans l'œsophagisme, le trismus, le cancer de la langue, les vomissements incurables. Il y a de nombreuses observations là-dessus, de Bouisson, Aran, Béhier. Je vous cite ceux qui ont été les principaux promoteurs de cette manière d'agir, car il n'est pas un praticien qui ne fasse usage de ces lavements à l'occasion.

Ceci n'est pas tout. Si on a démontré que c'était là une voie d'absorption, on peut dire aussi que dans un certain nombre de cas, elle est supérieure aux autres. Dupuytren, Chomel Orfila, Bouchardat ont établi que l'absorption par l[illegible]
est préférable à l'absorption par l'estomac

nombre de remèdes. Bien entendu ici encore, à la condition que le remède n'exige pas d'acides pour se dissoudre.

Par exemple une solution d'opium, d'extrait de belladone, de strychnine est absorbée avec une plus grande facilité par le rectum et l'S iliaque que par l'estomac lui-même et par l'intestin grêle, parce que l'estomac retient si longtemps les matières, il empêche pendant un si long espace de temps leur absorption, que souvent elles sont altérées lorsqu'elles parviennent à l'intestin grêle.

Et non seulement ici l'absorption est plus rapide, mais elle est plus intégrale, précisément parce qu'il n'y a pas de causes de destruction.

Une seule cause de fermentation existe cependant, c'est la présence de l'épithélium, qui joue le role de ferment, comme je me suis appliqué à l'établir pour l'urine dans la vessie.

En effet, l'urine normale dans la vessie n'y fermente que quand des éléments vivants au moment où ils viennent d'être détachés, tombent dans le réservoir urinaire, où ils continuent leur jeu fonctionnel et jouent le même rôle que les éléments histologiques que nous appelons les spores des mucédinées, c'est-à-dire de véritables ferments.

Il y a eu cependant une voix discordante dans le concert d'éloges donnés à la voie rectale : c'est celle de mon vénéré collègue Briquet, à qui nous devons une monographie importante du quinquina.

Il a dit que la quinine donnée par un lavement n'était pas absorbée aussi vite que par la voie stomacale ; cependant la différence n'est pas énorme, car au bout d'une demi-heure on en trouve déjà dans l'urine.

Ce fait s'explique par une circonstance d'ordre chimique. Le sulfate de quinine est très peu soluble par lui-même ; pour

le rendre soluble, il faut y ajouter des acides, tantôt de l'eau de Rabel, tantôt de l'acide nitrique.

Eh bien, lorsqu'une solution de bisulfate de quinine est introduite par la voie rectale, elle rencontre là une certaine quantité de mucus, quelquefois considérable (tous les mucus sont alcalins, quoi qu'on en ait pu dire, et cela sans exception; s'ils sont acides, c'est qu'il y a eu fermentation), mucus qui est alcalin et qui neutralise une partie de l'acide à la faveur duquel le sulfate de quinine était tenu en dissolution.

C'est là évidemment une cause de ralentissement dans l'absorption, mais il suffirait d'introduire une proportion plus considérable d'acide en protégeant la muqueuse par une substance mucilagineuse comme la décoction de racine de guimauve, pour assurer l'absorption.

En somme, vous le voyez, la voie rectale est une voie qui offre des avantages très réels. Il y a cependant aussi des inconvénients. Ces inconvénients sont de plusieurs sortes. Il y en a d'ordre purement moral : vous rencontrerez des Français qui ont des préjugés très sérieux contre ce mode d'introduction; il faut tâcher de les vaincre. Il y a aussi cet autre inconvénient, c'est qu'on ne commande pas tout à fait aux fibres lisses et que, quand on introduit dans le rectum une substance irritante, capable d'exciter la contraction de la membrane musculaire de l'intestin, la substance est évacuée presque aussitôt qu'introduite. C'est là un inconvénient sérieux, je vous dirai tout à l'heure comment vous pouvez l'empêcher de se produire.

Il y a de plus les difficultés éventuelles à l'administration des remèdes, difficultés résultant de certaines lésions de l'orifice, de tumeurs hémorroïdales, de rétrécissements de

natures diverses, d'inflammations, de fissures qui sont, comme vous le savez, éminemment douloureuses.

Voilà donc bien des circonstances dans lesquelles il sera bien difficile d'introduire des remèdes par cette voie. De plus, il y a à compter avec la pénurie des substances capables de dissoudre les médicaments introduits : il n'y a là ni acides, ni sels neutres, ni certains ferments, circonstances qui sont moins favorables que dans les premières parties du tube digestif à l'introduction de médicaments destinés à agir sur l'économie tout entière.

J'ajouterai à cela que des purgatifs actifs par les voies supérieures présentent des effets amoindris quand ils sont introduits par le rectum.

Il est vrai que les faits auxquels Aran a fait allusion en nous montrant que 12 grammes de résine de scammonée ou de jalap ne produisent presque rien, sont rares, mais c'est à la condition que ces substances soient à l'état de division extrême, de suspension ou de dissolution.

Lorsqu'on introduit en masse 12 grammes de scammonée, on ne donne rien; mais si vous la dissolvez dans une certaine quantité d'alcool et si vous la tenez en suspension à la faveur d'un jaune d'œuf, vous arriverez à produire des effets purgatifs. Par conséquent c'est là une petite infériorité à laquelle je ne donnerai aucune importance.

Mais, ainsi que je vous le faisais pressentir, il y a des moyens d'obvier à ces petits inconvénients. Par exemple, il y a souvent une grande quantité de mucus dans la fin de l'intestin; eh bien, lorsque vous voudrez introduire un médicament important, il faudra commencer par débarrasser toute cette portion qui va être accessible au médicament, à l'aide d'un grand lavement.

Il y a cet autre écueil, c'est qu'une révolte est possible, que le rectum s'exonère après l'introduction du remède; alors vous faites en sorte de le rendre tolérant par 1/4 de lavement laudanisé; vous introduisez le moins possible de véhicule avec la plus grande somme possible de principe énergique. A la rigueur vous pourriez introduire dans le rectum, à l'aide des doigts, de l'extrait de belladone, et au bout d'un certain temps, il serait en état de garder la solution de principe actif.

Maintenant, s'il y a des inconvénients auxquels on peut parer, il y a aussi des avantages dont quelques-uns vous ont été signalés : la rapidité de l'absorption démontrée par les expériences de Demarquay. Il a fait un grand nombre d'expériences pour montrer les différences d'absorption des muqueuses et il est arrivé à ces résultats à l'aide de l'iodure de potassium. C'est le moyen à employer par excellence, car il est éminemment dialysable et s'absorbe avec la plus grande facilité, même par la muqueuse stomacale. De plus c'est le médicament le plus facile à retrouver, plus facile que vous ne pourriez le croire.

Lorsqu'il s'agit de constater la présence de l'iode à l'état de combinaison dans un liquide tel que l'urine, on se donne généralement le soin de demander à son pharmacien de préparer un réactif, et on prend des précautions infinies. Tout cela est inutile; il est bien plus simple de plonger dans le verre à expérience une feuille de papier en plusieurs doubles, puis de verser de l'acide nitrique le long de la paroi. Ce papier se colore en bleu tout comme de l'amidon. Par conséquent à ces deux titres : facilité énorme d'absorption, et facilité remarquable de recherche, l'iodure de potassium était signalé à l'attention des expérimentateurs. Aussi est-ce

avec lui que Demarquay a démontré la rapidité plus grande d'absorption par le rectum que par l'estomac. Pirogoff et d'autres chirurgiens ont obtenu l'anesthésie en introduisant le chloroforme par le rectum.

Il y a encore d'autres circonstances qui sont en faveur de la voie rectale. Il est clair qu'il y a des substances désagréables à l'odorat et au goût, celles-là on peut les introduire par cette voie, et épargner au malade un certain nombre d'ennuis.

Mais voici quelque chose d'important : il y a des circonstances où l'estomac se refuse à recevoir des médicaments d'une grande énergie. Et tous les médecins des régions tropicales qui ont donné du sulfate de quinine à haute dose vous diront combien — la voie stomacale étant en révolte — ils ont été embarrassés pour continuer un traitement rendu cependant nécessaire par la maladie. Eh bien, lorsque la voie rectale est ouverte, il y a un grand avantage à la suivre. Dans tous les cas on peut toujours faire absorber des substances par le rectum, il n'y a que quand on a affaire à des dysenteries que cette voie est interdite.

Enfin, je vous disais que dans tous les cas il y avait quelques avantages relatifs ; je dois ajouter qu'il y a des circonstances dans lesquelles on doit donner la préférence à cette voie. Par exemple, lorsque vous avez affaire à des maladies douloureuses des organes renfermés dans le petit bassin, utérus, ovaires, prostate, vésicules séminales et vessie, c'est par le rectum qu'il faut que vous agissiez. La raison en est celle-ci : avec la même dose de substance médicamenteuse, vous produisez un effet plus considérable sur les organes intrapelviens lorsque la substance est introduite par le rectum que quand elle l'est par l'estomac.

La raison de cette supériorité d'action est celle-ci : en général on fait abstraction de toutes les actions qui se produisent soit de proche en proche, soit par propagation sympathique, et on n'envisage que les effets diffusés. Eh bien, c'est un tort. Lorsque je vous parlerai de la méthode endermique, je vous montrerai qu'il faut donner la préférence à la région la plus voisine du mal. Il en est de même pour les organes intrapelviens; lorsque vous introduisez de l'opium ou de l'extrait de belladone dans le rectum, vous agissez après absorption, bien entendu, par la circulation tout entière, mais vous agissez également de proche en proche, en vertu de cette sympathie de continuité et de contiguïté sur laquelle j'ai déjà insisté. Vous agissez aussi par voie de sympathie nerveuse. Cette sympathie consiste en ceci : étant donnée l'existence de connexions nerveuses entre deux organes voisins, si vous mettez l'un dans un état particulier, vous y amenez l'autre insensiblement.

Cette sympathie agit par deux procédés : l'un qui vous est connu, c'est le retentissement qui se produit dans les organes profonds, à la suite d'une application médicamenteuse à la périphérie; l'autre est encore peu connu, mais je l'ai signalé à votre attention.

Ce sont là des voies encore inconnues de l'anatomie et de la physiologie, mais qui sont bien connues des cliniciens et sur lesquelles j'ai appelé l'attention l'année dernière à la Société de biologie, en présence de Cl. Bernard, qui a paru frappé des faits que je produisais.

Vous remarquerez que lorsque vous aurez une douleur et qu'il vous arrivera de vous gratter à ce niveau, vous aurez un retentissement douloureux toujours au même point; si le lieu de la douleur change, celui du ret-

gera aussi. Vous verrez qu'il y a un ordre constant dans lequel évoluent ces phénomènes que j'appelle *échos de sensibilité*, et qu'ils se manifestent toujours en remontant. Si l'excitation a lieu à la cuisse, le point douloureux est à l'abdomen, si à la base de la poitrine, l'écho se trouve dans une région qui est à peu près celle du musculo-cutané interne. Soyez sûrs que ce que nous voyons quand il s'agit des nerfs de sentiment, se produit aussi entre les divisions du système nerveux de la vie de relation.

Enfin, il y a des circonstances où l'introduction par la voie rectale est la seule possible dans des cas graves où il faut agir vite.

Elle est la seule voie possible ; elle l'était surtout lorsque nous ne connaissions pas la méthode hypodermique. Aujourd'hui, grâce à cette méthode, on peut presque toujours suppléer à toutes les autres voies d'introduction. Cependant il y a des substances qui ne se prêtent pas à l'introduction par la méthode hypodermique, dans ces conditions, la voie rectale quelquefois été le dernier moyen à l'aide duquel on est parvenu à tirer d'une situation désespérée des sujets empoisonnés.

Je n'oublierai de ma vie le fait que voici : Il y a quelques années était venu à Paris un professeur de Philadelphie qui consulta un certain nombre de médecins, et moi-même dans le nombre. Je lui prescrivis entre autres choses de l'extrait de quinquina à la dose d'un gramme par jour. Il fit ce que font les gens du monde et quelquefois aussi les médecins : il prit en une fois ce qu'il croyait être un gramme d'extrait de quinquina. Au bout de quelques minutes, il sentit un malaise indicible, des vert
vements convulsifs. Sa femme, qu

qu'il était empoisonné par la strychnine. Elle descendit chez le pharmacien et demanda ce qu'on avait donné. On s'aperçut que c'était de l'extrait d'opium. De sorte que cet homme avait pris un gramme d'extrait gommeux d'opium avant son déjeuner. Il tomba dans un état de coma profond, fut pris de vomissements incoercibles. Quand j'arrivai, il avait été vu par un certain nombre de bons médecins, entre autres par MM. Blondeau et Guérin. Son état était désespéré, rien ne pouvait le tirer du coma, et sitôt qu'on lui donnait même un peu de glace, il la rendait. La pâleur était extrême ; on croyait qu'il allait mourir. Je lui fis donner un lavement d'un gramme de sulfate de quinine, et grâce à ce contre-poison il revint peu à peu à lui. Le lendemain presque toute trace de l'empoisonnement s'était effacée. Vous le voyez, dans ce cas la vie de ce malade a été due à la possibilité d'introduire un médicament énergique par la voie rectale.

SEPTIÈME LEÇON

Voies d'introduction des médicaments (suite).

Vessie : faiblesse de l'absorption; sauf dans les cas pathologiques.
Urètre. Id.
Muqueuse glando-préputiale : quelques avantages locaux.
Muqueuse vaginale. Id.
Muqueuse utérine : dangers de cette voie. — Injections utérines.
Appareil oculaire : collyres : atropine, daturine, duboisine, ésérine, picrotoxine.
Fosses nasales et *pharynx*.
Trompe d'Eustache; cavité tympanique : syphilis.
Voies respiratoires : gaz et vapeurs. — Térébenthine. — Hydrogène sulfuré.
Corps liquides : rapidité de leur absorption.
Corps solides.
Corps solides pulvérulents : leur introduction dans les voies respiratoires. — Maladies professionnelles.
Fumigations. — Inhalations.

MESSIEURS,

Nous allons aujourd'hui continuer l'étude des voies d'introduction par l'appareil urogénital, en commençant par la vessie.

On a considéré pendant longtemps la vessie comme une excellente surface d'absorption, mais il y a longtemps cependant que des expériences précises ont démontré que c'était là un préjugé que rien ne justifiait. A priori on aurait pu deviner que la vessie n'était point faite pour l'absorption; en effet, si elle absorbait, elle eût été comme le tonneau des Danaïdes, puisqu'il y arrive sans cesse de l'urine qu'elle aurait ainsi laissée passer. Heureusement la vessie n'absorbe pas et les expériences de Ségalas père en 1824, celles de son fils confirment cette proposition. D'ailleurs dans ces dernières années des expériences faites avec un soin extrême par un jeune interne récemment enlevé à la science, le docteur

E. Alling, qui est allé mourir de tuberculose à Alger, ont montré sur l'homme et les animaux la non-absorption de la vessie.

Cependant, comment comprendre les assertions contradictoires. Notez bien que les faits observés subsistent; ce qui change, c'est l'interprétation.

Il n'est pas douteux que, dans un certain nombre de cas, des hommes sérieux n'aient eu l'occasion d'observer l'existence des effets généraux dus à l'introduction de médicaments dans la vessie. Comment cela s'explique-t-il ? Cela est très simple : la vessie saine n'absorbe pas, mais la vessie ulcérée est une voie d'absorption très active, et c'est ce qui fait précisément que Demarquay, qui expérimentait dans des cas où les gens avaient besoin d'être sondés et avaient des affections des voies urinaires, a vu les faits les plus disparatés au point de vue de l'absorption.

Tantôt elle ne se faisait pas, on ne retrouvait pas d'iode, tantôt on en trouvait un peu au bout de 4 ou 6 heures, d'autres fois après 35 minutes. Ces différences s'expliquent par les conditions dans lesquelles se trouvait le réservoir urinaire. Lorsque l'absorption s'est faite, c'est qu'il y avait des exulcérations; quand elle manquait, c'est que la muqueuse était saine et qu'il n'y avait aucune écorchure. Par conséquent il ne faut pas compter la vessie comme une voie d'absorption médicamenteuse. Dans certains cas vous pourrez avoir des effets, mais seulement lorsque les organes génitaux en général seront altérés.

L'urètre répond aux mêmes conditions : quand il est sain, il absorbe très peu; il n'est pas fait pour cela; mais, exulcéré, il devient une voie d'absorption. C'est ainsi que dans un certain nombre de cas, quand on a introduit des bougies

enduites de belladone, on a vu des phénomènes indiquant un certain degré d'atropisme, c'est-à-dire de la sécheresse de la gorge, de la soif avec une mydriase plus ou moins notable. Ici encore, vous le voyez, ce n'est pas une véritable voie d'absorption, elle n'est qu'accidentelle.

Je vous en dirai autant de la muqueuse glando-préputiale, et cependant il y a un intérêt à connaître les facultés qu'elle présente. On a vu des solutions d'iodure de potassium, déposées entre le gland et la muqueuse, être absorbées assez rapidement pour que l'apparition de l'iode eût lieu dans l'urine, lorsque l'on avait pris toutes les précautions pour éviter sa pénétration directe dans la vessie. Ceci a été noté par de bons observateurs et en particulier par Demarquay.

On pourra dire : A quoi bon savoir cela? Eh! mon Dieu, le voici : c'est que toutes les fois que vous pourrez produire des effets sédatifs locaux ou régionaux, sans faire agir le médicament sur l'ensemble de l'économie, vous devrez choisir ce procédé, attendu que les remèdes très actifs, que nous utilisons dans ces circonstances, ont toujours des inconvénients. Par exemple dans certaines affections nerveuses, telles que les névralgies du col, il pourra y avoir avantage, chez un sujet dont le prépuce est long et par conséquent où vous pourrez faire demeurer la substance calmante, à employer cette voie, de manière à obtenir une sédation des effets douloureux.

La muqueuse vaginale? Cette muqueuse a été considérée comme pouvant absorber facilement; d'autres ont déclaré qu'elle n'absorbait pas. C'est toujours la même dualité de circonstances qui vous rendra compte de ces faits contraires. Cette muqueuse absorbe mal à l'état sain, bien que probablement un peu mieux que la muqueuse cystique; mais lors-

qu'elle est vascularisée, ce qui n'est pas rare dans la vaginite, dans la leucorrhée, où il y a toutes les fois dépouillement de la muqueuse de son épithélium, et par conséquent une rougeur plus ou moins vive, et même de véritables ulcérations, alors l'absorption se fait très bien, et tellement bien qu'on a observé de véritables accidents consécutivement à l'application de topiques plus ou moins actifs. Ainsi, par exemple, on a introduit de la liqueur de Van Swieten : l'absorption s'effectue avec tant de rapidité, que, quoiqu'elle ne soit pas un moyen de produire des phénomènes de stomatite, on a signalé des cas dans lesquels on avait eu une sorte d'hydrargyrisme aigu. Il y a aussi des cas dans lesquels on a vu certain degré d'atropisme, de morphinisme consécutifs à l'introduction de ces solutions dans la cavité vaginale. On a vu souvent, par exemple, l'extrait de belladone donner lieu aux phénomènes que je relatais tout à l'heure, c'est-à-dire à de la sécheresse de gorge, à de la soif. On a cité même des cas dans lesquels le chloroforme avait pu être introduit sous forme de vapeurs et déterminer des phénomènes d'anesthésie plus ou moins notables; on a ajouté, et c'est Cl. Bernard lui-même, que l'acide carbonique pouvait, introduit par cette voie, déterminer des phénomènes de sédation plus ou moins généralisés.

Je crois que ce sont là des faits exceptionnels. Pour ce qui est du chloroforme cela est constant, puisque les chirurgiens ont ainsi obtenu l'anesthésie, mais pour ce qui est de l'acide carbonique, je doute qu'on soit appelé souvent à vérifier ces faits d'anesthésie, parce que son absorption n'est pas facile, et que, d'un autre côté, l'acide carbonique n'est guère un anesthésique.

J'ai eu l'occasion de l'employer à une époque où quel-

ques-uns s'en louaient beaucoup, et je n'ai jamais pu constater une véritable anesthésie produite par cet acide carbonique, alors que je l'employais en insistant sur le contact de manière à avoir les résultats annoncés.

En somme, ce que je viens de dire de l'absorption par les voies génitales, chez la femme, et je pourrais l'étendre aux surfaces des grandes et des petites lèvres, doit être retenu par vous, parce que s'il est vrai que l'absorption s'effectue difficilement quand elles sont intactes, il est démontré qu'elle est facile lorsqu'elles sont ulcérées. Vous savez quelles sont les dissidences sur les bains médicamenteux : eh bien, il est d'observation qu'ils réussissent mieux chez les femmes que chez les hommes, et il est évident que cette différence s'explique par la différence des muqueuses exposées à l'absorption.

Nous n'avons pas épuisé tout ce qui est relatif aux voies génitales, nous avons à parler de la muqueuse du col et du corps de l'utérus.

Si vous vous référez à l'anatomie, vous verrez qu'ici l'absorption doit être facile, car la muqueuse est d'une vascularité extrême : elle présente un épithélium en desquamation constante, et par conséquent, elle est dans les meilleures conditions pour l'absorption, surtout quand il n'y a pas une grande quantité de mucus sécrété. On a la démonstration expérimentale que cette vue *à priori* a été obtenue dans un grand nombre de cas, et on a essayé de se rendre compte non seulement de la réalité de l'absorption des médicaments par la muqueuse utérine, mais aussi de sa rapidité.

En agissant comme on le fait habituellement avec l'iodure de potassium (les expériences ont été faites par Demarquay), on a vu que ce médicament est absorbé avec une si r

rapidité qu'on peut le retrouver dans les urines au bout d'une minute et demie, quatre au plus tard.

Néanmoins, je ne vous conseille pas de vous servir de cette voie d'introduction pour les médicaments. Nous sommes obligés quelquefois de recourir à des applications topiques sur le col, rarement nous allons jusqu'à la cavité utérine, et la prudence nous y convie, car il se produit quelquefois des accidents fâcheux lorsque l'on introduit dans la cavité utérine des substances qui peuvent produire des effets irritants, et vous verrez tout à l'heure que ces effets irritants se produisent par des substances qui, au premier abord, paraissent inoffensives.

Lorsque l'on a introduit dans la cavité utérine des injections médicamenteuses, on s'est aperçu dans un certain nombre de cas qu'il survenait presque instantanément, des phénomènes de malaise, des vomissements, qui indiquaient ce que généralement on appelle de la péritonite, phénomènes qu'on a vus quelquefois prendre une haute gravité et créer un véritable danger pour la femme.

Sans doute en prenant des précautions, en ne poussant pas très énergiquement l'injection, on peut arriver à diminuer les inconvénients, à conjurer les accidents, mais enfin on n'est jamais sûr de ne pas donner lieu à ces phénomènes de péritonisme que je viens de signaler. Et lorsque ces phénomènes se produisent un temps assez long après l'opération, ils reconnaissent souvent pour origine la cause que je vais vous indiquer. Lorsque vous faites une injection intra-utérine et que vous produisez des accidents graves, sont-ils dus nécessairement aux qualités essentiellement irritantes des substances introd[illegible]s pourrez introduire dans la [illegible]iner les accidents

les plus graves. J'ai eu l'occasion de rappeler bien des fois l'observation d'un malade de Trousseau : ce malade avait une affection du péritoine qui communiquait avec le dehors. Trousseau le traitait par des injections mucilagineuses, telles que la décoction de guimauve et de pavot. Un jour qu'il y avait eu une petite irritation manifestée par le péritoine, il lui vint l'idée, pour empêcher cet inconvénient, de faire des injections avec de l'eau distillée. Ce malade eut alors une péritonite suraiguë. Cela pouvait paraître étonnant, mais cela ne l'est pas, attendu que les irritants ne sont pas des corps doués de qualités irritantes, qui soient inhérentes à leur nature.

Est irritant tout corps qui possède des proprietés très différentes de celles des corps en contact normalement avec un organe. Est excitant à plus forte raison tout corps dont les qualités sont très différentes de celles d'un organe quelconque.

Je vais vous donner un exemple : voici la vessie qui, lorsqu'on a chaud, est impressionnée par le froid. Vous avez chaud, vous sortez de votre lit, et vous êtes pris de l'envie d'uriner. Vous êtes exposé au froid depuis longtemps, vous vous mettez devant le feu en hiver, et cela vous donne envie d'uriner. Qu'est-ce donc? C'est un changement dans les conditions où se trouve depuis un certain temps l'organisme.

Il en est de même pour le péritoine. Lorsque vous versez dans le péritoine un liquide qui ressemble par ses caractères de douceur à la sérosité péritonéale, le péritoine le tolère. Mais si vous introduisez de l'eau distillée, c'est-à-dire de l'oxyde de ce métalloïde qu'on appelle hydrogène, alors c'est une irritation des plus vives. C'est ce qui arrive lorsque vous mettez de l'eau distillée dans l'œil; elle y produit

une sensation de chaleur; au contraire l'eau salée, c'est à-dire en tout semblable fondamentalement aux larmes, ne produit aucune sensation. Je vous dis cela pour vous faire comprendre que vous ne serez pas à l'abri d'accidents, par cela seul que vous vous serviriez, dans les injections utérines, de substances inoffensives. A plus forte raison, si vous introduisez dans l'utérus du perchlorure de fer, comme cela a été fait pour les tumeurs fongueuses.

C'est un mauvais procédé. Il vaut mieux employer, comme M. Richet, la cautérisation au nitrate d'argent, parce qu'alors vous êtes sûr de ne pas produire une distension à la faveur de laquelle il peut pénétrer de la substance liquide dans l'intérieur des trompes, pénétration qui entraînerait une irritation des plus violentes, des phénomènes de péritonisme et plus tard une péritonite véritable.

On a beaucoup discuté sur la manière dont se produisaient ces phénomènes. Celle que je viens d'indiquer me semble la plus vraisemblable.

Dans certains cas, l'inflammation de l'utérus peut se transmettre de celui-ci aux trompes et de là au péritoine.

Il y a aussi un autre moyen d'action de la part de l'utérus sur le système nerveux sympathique. C'est une sorte d'action réflexe, sympathique, comparable à celle que vous voyez se développer, avec tant de fracas, lorsque vous pratiquez le cathétérisme. Lorsque vous introduisez une sonde, alors qu'il n'y a pas dans l'urètre d'obstacle matériel, mais par exemple une paralysie de la vessie, il se peut que vous déterminiez par là une excitation qui se traduit par des accès de
à forme intermittente, tout à fait comparable à la
lustre. C'est un retentissement sympathique;
même voie qu'une uréthrite parvenue de

détermine ces phénomènes qu'on a appelés rhumatisme blennorrhagique; rhumatisme dans lequel on démontre si bien l'influence de l'affection uréthrale sur le système sympathique, que lorsque vous examinez les urines des malades, vous y développez du bleu comme chez les sujets qui ont des maladies abdominales : preuve incontestable du retentissement de l'affection sur le système nerveux sympathique abdominal.

En poursuivant l'étude des voies d'introduction qui sont tapissées par des muqueuses, j'arrive à vous dire quelques mots de l'appareil oculaire. Cornée et conjonctive sont des lieux où l'absorption se fait d'une manière active. Nous savons que le cornée se nourrit par voisinage. Les culs-de-sac conjonctivaux absorbent très bien, ce qui est une raison pour en faire une voie d'absorption. Je vais vous en parler parce qu'ils vous arrivera quelquefois de voir des effets diffusés de substances placées sur l'œil. Ce sont les ophtalmologistes qui ont été témoins de ces faits. Il n'est pas très rare que, lorsqu'on emploie un collyre mydriatique, c'est-à-dire l'atropine (puisque jusqu'à présent on n'a employé qu'elle), non seulement on obtienne une dilatation de la pupille du côté sur lequel on a appliqué le médicament, mais qu'on détermine des phénomènes de sécheresse de la gorge, de soif, des troubles visuels dans l'œil sain. Et dans un certain nombre de cas, on a vu les sujets pris de ce délire fantastique qui caractérise l'atropisme, quand il est poussé un peu loin. Cela prouve que l'absorption s'est effectuée, non pas uniquement par la conjonctive ou la cornée, mais aussi par le sac lacrymal et par les fosses nasales.

Lorsque vous aurez à obtenir la mydriase et que vous emploierez un collyre à l'atropine un peu fort, il faudra avoir

soin de n'introduire à la fois qu'une petite quantité de ce collyre et de ne pas le verser *larga manu*, comme on le fait très souvent. Je dirai même qu'il ne faut pas prescrire une solution concentrée; très souvent on a dépassé la mesure. Ainsi il y a des ophtalmologistes qui prescrivent 0gr,20 d'atropine pour 20 grammes d'eau. C'est là une dose au moins quatre fois trop forte : avec 0gr,05, vous aurez les résultats dont vous avez besoin.

Ce que je dis de l'atropine je le dirai également de la daturine, qui, pour certains praticiens, doit avoir la préférence.

On peut aussi faire la même recommandation pour ce nouvel alcaloïde que j'ai déjà nommé ici, la duboisine, qui n'est pas encore dans le domaine courant de la thérapeutique, qui va y entrer et qui agit comme l'atropine.

J'en dirai autant de toutes les substances myosiques, de l'ésérine, de la picrotoxine que jamais on ne doit employer sous des formes trop concentrées.

Je vous ai dit que les fosses nasales étaient une voie d'absorption.

Le pharynx est également au nombre des muqueuses qui peuvent absorber. On a même mis sur son compte des absorptions qui ne lui appartiennent pas. Ainsi certains phénomènes de narcotisme chez les grands priseurs. On a dit que ce tabac qui était là adhérent, retenu par des mucosités, laissait absorber ses principes actifs et qu'il en pouvait résulter des accidents. Mais les priseurs déglutissent le tabac, et c'est bien plutôt par les voies sous-diaphragmatiques que l'absorption s'effectue.

La trompe d'Eustache, la cavité tympanique sont aussi des voies d'absorption. Les médecins qui s'occupent des maladies

de ces organes ont eu l'occasion de voir les phénomènes diffusés ordinaires aux substances employées, notamment à l'atropine. Mais c'est malheureusement surtout la syphilis qu'on a introduite par cette voie, et il y a un médecin qui a empoisonné de cette façon un certain nombre de jeunes et jolies femmes, que Ricord a eu plus tard l'occasion de voir. Mais ce ne sont pas là de bonnes voies d'absorption pour les médicaments.

J'arrive aux voies respiratoires proprement dites, car quand je parle des fosses nasales et du pharynx, ce n'est qu'un vestibule commun, ce ne sont pas les voies respiratoires. Le larynx, la trachée, les bronches, enfin les alvéoles pulmonaires, voilà les véritables voies respiratoires. C'est là certainement une des surfaces qui offrent le plus de facilité pour l'absorption médicamenteuse, et le nombre des médicaments introduits par cette voie va toujours croissant, non seulement parce que la chimie nous dote de substances volatiles très actives, mais parce que nous avons maintenant à notre service la pulvérisation des liquides, qui permet d'introduire non seulement des substances volatiles, mais même des substances stables qui ne possèdent pas la faculté de se gazéifier. Voilà pourquoi cette voie devient de plus en plus utile.

On peut introduire par les voies respiratoires des gaz et des vapeurs; on peut y introduire des liquides ou pulvérisés ou à l'état fluide. On peut introduire aussi des solides les uns en dissolution dans un liquide, les autres à l'état pulvérulent.

Parlons d'abord des gaz et des vapeurs. Il suffit de connaître la physiologie de la respiration, dans la partie essentielle de son histoire, pour comprendre que les gaz doivent s'introduire très facilement dans les voies respira-

toires, puisque c'est là que se font les échanges gazeux entre le sang et l'atmosphère.

Il y a des expériences de tous les instants qui vous le montrent. Alors par exemple que vous couchez dans une chambre récemment peinte, votre urine sent la violette. Il suffit même d'être resté deux ou trois heures dans cette chambre pour que le fait se produise. Non seulement l'absorption s'effectue, mais elle est très rapide.

Elle avait été observée de longue date par Magendie qui avait fait voir que le *plomb*, c'est-à-dire ces accidents formidables, presque toujours mortels, qui se produisent chez les sujets qui descendent dans les fosses d'aisance, était dû à l'introduction de l'hydrogène sulfuré dans le sang.

C'est Cl. Bernard, son élève, qu'il faut toujours citer quand il s'agit d'expériences bien faites, qui a démontré pourquoi cette intensité d'action était si formidable par l'hydrogène sulfuré. Il a fait voir que si l'hydrogène sulfuré était à peu près inoffensif lorsqu'il est absorbé par la muqueuse digestive, comme cela a lieu pour les eaux sulfureuses, c'est qu'il peut être incessamment exhalé par le poumon au fur et à mesure de son introduction. Au contraire lorsqu'il contracte des combinaisons avec les globules, alors arrivent les accidents les plus graves, puisque la respiration est tout à coup suspendue et qu'elle ne peut l'être sans que tous les phénomènes vitaux s'arrêtent du même coup.

La preuve encore de cette instantanéité, vous la trouvez dans les anesthésiques, car vous savez que quelquefois il suffit de quelques inhalations de chloroforme pour que l'intoxication se manifeste.

Quant aux liquides, leur **absorption**

ment active. C'est ici que l'imagination est étonnée de la rapidité avec laquelle cette absorption s'effectue et de la quantité énorme de liquides qui peuvent disparaître quand ils sont injectés dans les voies respiratoires. Ainsi on a introduit 30 grammes d'eau dans le poumon d'un lapin, 200 dans celui d'un chien. On a introduit de 10 à 15 litres d'eau dans le poumon d'un cheval sans aucun accident. Cette eau est absorbée rapidement. Et les choses vont si vite que M. Colin, d'Alfort, qui passe sa vie à faire des expériences, a démontré qu'on peut établir un courant constant, c'est-à-dire verser incessamment du liquide par la trachée d'un cheval dans ses poumons, et qu'on peut arriver à le tuer sous l'influence des modifications ultérieures que cette eau détermine dans le sang et dans les tissus, sans qu'il reste trace de liquide dans les poumons quand l'animal meurt. Vous voyez avec quelle rapidité se fait l'absorption des liquides dans les voies respiratoires.

Quand des corps solides sont en dissolution dans cette eau qui pénètre dans les voies respiratoires, il est clair qu'ils sont absorbés avec elle. On a expérimenté et on a retrouvé les différentes substances usitées dans ces expériences au bout d'un temps très court. On a également déterminé de la sorte des empoisonnements par ces alcaloïdes très actifs dont les phénomènes caractéristiques ne peuvent être méconnus par personne, par exemple la strychnine ou l'atropine. On introduit de l'atropine dans les voies respiratoires d'un animal, et on voit immédiatement les phénomènes de l'atropisme se produire avec soif et délire, car les animaux ont du délire visible pour ceux qui savent le comprendre. De même, avec la strychnine, dans l'espace de quelques minutes, on voit des phénomènes tétaniques survenir, et l'animal peut mourir si

la quantité est suffisante. Lorsque l'on emploie des substances destinées à démontrer tout simplement la rapidité de la circulation, comme l'iodure de potassium, on constate que c'est au bout de trois, quatre minutes, que cet iodure de potassium introduit par les bronches, apparaît dans l'urine. Voilà donc une excellente voie d'absorption ; je ne fais que poser les jalons physiologiques, nous parlerons plus tard des applications.

Mais si les corps sont à l'état solide, à l'état de poussière, est-ce qu'ils peuvent pénétrer dans l'arbre aérien jusqu'aux extrémités des bronches? Au premier abord la chose paraît assez difficile : car si la voie était largement ouverte, nous serions sans cesse exposés à des risques, et il y aurait beaucoup plus d'accidents graves que nous n'en voyons.

Néanmoins cette introduction de poussières se produit, et on connaît depuis trop longtemps les accidents auxquels sont exposés certains hommes faisant des métiers dangereux, pour qu'on n'en soit pas sûr. Par exemple, les cardeurs de laine sont sujets à des bronchites, à des phtisies, et quand on fait leur autopsie on trouve dans les poumons des débris de laine qu'ils ont inspirés. Il en est de même pour les tisseurs de coton teint en couleur d'aniline, couleur très dangereuse. Les parcelles de ce coton coloré qui sont introduites dans les voies respiratoires, déterminent des accidents bien connus des gens qui s'occupent d'hygiène. Il en est de même pour les casseurs de pierres, les piqueurs de meules. De même enfin pour les monteurs en bronze, et Tardieu a fait en 1854 un mémoire remarquable, dans lequel il établit la gravité des accidents éprouvés par les fondeurs en bronze servaient de la poussière de charbon renfermant de la

(1) Tardieu, *Annales d'hygiène publique et de méd. lég.* [illegible]

Je ferai une petite réserve, c'est que ces ouvriers, comme les autres, mettent tout sur le compte de leur profession, et que quelquefois les résultats de l'observation clinique sembleraient leur donner raison alors qu'il en est tout autrement.

Je me rappelle un cas de ce genre, dans lequel il s'agissait d'un ouvrier qui avait les apparences d'un tuberculeux, et qui finit par succomber dans un état de phtisie, sans tubercules proprement dits. Il avait, à la partie inférieure des poumons, des calculs qui semblaient formés par les poussières qu'il avait respirées. Je fis remarquer qu'ils n'étaient pas lourds, et j'en fis l'analyse avec M. Berthelot. Nous trouvâmes que ces calculs n'étaient pas formés par de la silice, mais par des phosphates et des carbonates terreux. Il y avait là une difficulté, car on dit que les phosphates et les carbonates terreux sont solubles dans l'acide acétique concentré, et ceux-ci ne s'y dissolvaient pas; cela tenait à ce qu'ils étaient invisqués d'une matière albuminoïde qui les empêchait d'être attaqués. Mais soumis d'abord à la chaleur, ils se dissolvaient. Vous voyez qu'il faut faire quelques réserves relativement à la fréquence de ces accidents.

Il y a un fait qui nous intéresse un peu plus que ceux-là et qui démontre l'introduction des poussières dans les voies respiratoires : c'est celui de cet élève en pharmacie qui ne pouvait pas pulvériser d'ipéca sans être pris d'asthme. Ces accès d'asthme étaient évidemment en rapport avec l'introduction de cette fine poussière d'ipéca, qui forme des nuages très ténus.

Voilà des preuves de l'introduction des poussières dans les voies respiratoires. Que deviennent ces poussières? Parfois elles forment des calculs, mais elles peuvent à la rigueur pénétrer dans les vaisseaux et arriver dans les ganglions.

Les choses se passent pour elles comme pour les bactéridies du charbon, qui s'arrêtent dans les ganglions.

A cette question s'en rattacherait une autre très étrange, qui a fait beaucoup de bruit. C'est celle de la transmission de la tuberculose par contagion. On a vu pénétrer ces matières dans les poumons! et l'auteur de la doctrine, M. Villemin[1], pense que même un voile acheté chez une revendeuse a pu donner la tuberculose à une femme. C'est là un domaine dans lequel nous n'avons pas à entrer. Je me contente, dans ce moment-ci, de vous faire constater l'entrée des poussières dans les voies respiratoires, et j'arrive aux applications à faire de ce fait à la thérapeutique.

On a utilisé les voies respiratoires par bien des procédés et on leur a donné bien des noms : fumigations, inhalations, humages. Cette voie a été utilisée dès les premiers temps de la médecine, car dès ces époques on a fait respirer aux malades, tantôt de la vapeur d'eau simple, tantôt de la vapeur chargée de principes aromatiques. On leur a fait aussi respirer des vapeurs fournies par des substances telles que le benjoin, l'encens.

1. J. Villemin, *Études sur la tuberculose.*

HUITIÈME LEÇON

Méthode respiratoire. — Inhalations. — Fumigations.

Fumigations. — Leur origine. — Inhalations olfactives : rôle de l'eau dans les fumigations. — Humidité de l'atmosphère. — Le tétanos ; inhalations émollientes. — Inhalations d'eaux minérales : inhalations sulfureuses. — Production des eaux sulfureuses. — Les sulfuraires.

Inhalations de vapeurs sèches : camphre, goudron, essence de térébenthine. — Eucalyptus, cigarettes de datura, de belladone, de papier nitré, inhalations d'opium.

Inhalations d'acide carbonique, d'azote, d'air comprimé, d'oxygène.

MESSIEURS,

On trouve çà et là dans les auteurs la preuve qu'on a utilisé dès la plus haute antiquité les vapeurs, et en particulier la vapeur d'eau. Car enfin les bains de vapeur sont des lieux confinés dans lesquels on est soumis à une haute température et aux inhalations de vapeur d'eau.

Les fumigations ont été faites de toute antiquité avec des substances aromatiques. La tradition s'en est conservée, et l'usage de brûler l'encens dans les cérémonies religieuses n'a pas d'autre origine.

Pourquoi le mot fumigation? C'est celui qui est resté le plus longtemps en usage, il n'a été remplacé que depuis l'anesthésie. C'est parce que les anciens n'employaient pas de vapeurs invisibles, de gaz proprement dits, mais de la vapeur d'eau, présentant une sorte de buée, se condensant et se manifestant par quelque chose de nuageux, et des vapeurs sèches qui donnaient toujours un peu de fumée. Voilà pourquoi on a appelé ces procédés des fumigations.

Ce mot est encore appliqué à une foule de circonstances où des substances médicamenteuses peuvent être introduites dans les voies respiratoires; mais en général cependant on réserve le nom de fumigations à l'emploi externe de vapeurs médicamenteuses.

Tantôt ce sont des vapeurs sèches, comme par exemple les bains aromatiques, tels que ceux qui sont administrés par M. Chevandier de la Drôme. On fait aussi des fumigations arsenicales, d'autres sont faites avec le sulfure de mercure. Elles sont destinées à agir sur la peau. Mais ce n'est pas surtout pour l'absorption qu'on les emploie, nous verrons plus tard ce qu'elles valent.

On emploie aussi des fumigations humides, on les emploie par exemple sur le pudendum, chez les hémorroïdaires, qui sont exposés à des congestions, et aussi chez les jeunes filles dont les règles ne viennent pas bien.

Nous devons surtout nous occuper de celles qui méritent le nom d'inhalations. Dès 1819, un médecin du nom de Rapou a fait un long travail pour démontrer l'importance de cette médication; elle a été appelée *atmidatrique* et aussi *eispnoïque*, c'est-à-dire médication respiratoire. En effet, cette méthode a des avantages considérables. Elle ne peut pas être généralisée, mais vous savez quelle importance elle a prise depuis l'emploi de la méthode anesthésique. Depuis aussi qu'un médecin français a employé la pulvérisation, cette méthode à acquis une importance nouvelle.

Je vais vous parler des inhalations de vapeurs humides ou sèches, et j'assimilerai à celles-ci les inhalations de gaz.

Je ne vous dirai rien de ces inhalations qui ne sont que des olfactions. On fait respirer à des gens sur le point de se trouver mal des substances excerçant une [illegible] sur la

muqueuse de Schneider, comme l'alcali volatil, le vinaigre. Mais ceci n'a pas d'importance, ce n'est pas là un moyen d'introduire des médicaments dans l'économie. On a introduit de la vapeur d'eau; elle n'est pas en général simple, et cependant quand des sujets sont plongés dans cette atmosphère d'un bain de vapeur, ils inhalent une grande quantité d'eau. Et à vrai dire, dans un grand nombre de circonstances, c'est surtout l'eau qui agit, bien plus que les substances qu'on y ajoute. Mais enfin on n'a pas l'habitude de faire inhaler de l'eau, et pourtant il y a des circonstances dans lesquelles vous recommandez des procédés qui servent à cette inhalation. Lorsque vous avez affaire à des gens qui présentent des troubles considérables du système nerveux, dans les pays chauds, par exemple dans les régions intertropicales où l'humidité est telle que l'hygromètre marque 80 ou 90, on respire de la vapeur d'eau, mais dans les régions chaudes non tropicales, dans le sud de l'Europe, de la France, il y a des affections du système nerveux qui sont évidemment accrues par la sécheresse de l'air.

Quand j'étais au grand hôpital de Milan, pour mon compte, ayant été blessé, j'avais été placé dans une salle que longeait un petit lac. Les chirurgiens me félicitèrent d'y avoir été transporté, parce que là il n'y avait jamais de *tétanos*. Si bien que l'observation en ayant été faite de très longue date, les chirurgiens avaient l'habitude de faire transporter dans cette salle les blessures qui, atteignant les mains et les membres, étaient de nature à déterminer le tétanos. Ils avaient même soin de placer sous les lits des plats de terre avec de l'eau qui fournissait ainsi des vapeurs plus ou moins abondantes. C'est là un procédé qui peut être utile et que j'ai eu occasion de recommander dans le traitement du tétanos,

mais ce ne sont pas là des choses essentielles et qui nous intéressent d'une manière générale.

J'arrive aux inhalations de vapeurs d'eau chargée de différents principes. Souvent on ajoute à l'eau des herbes qui ont des qualités diverses; tantôt ce sont des herbes émollientes, tantôt des herbes plus ou moins parfumées, comme le tilleul; tantôt elles sont chargées de substances narcotiques, comme la belladone, la morelle, le datura. Ces inhalations de vapeurs d'eau chargée de principes divers empruntent leurs qualités à l'eau d'abord, car je vous ai dit que c'était là leur principale source, mais aussi aux substances ajoutées à l'eau.

Quand on se sert d'herbes émollientes, c'est surtout l'eau qui agit; il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit du tilleul, de la feuille d'oranger, des herbes aromatiques de la famille des ombellifères et des labiées; elles sont antispasmodiques. A plus forte raison quand il s'agit de la belladone, du datura, du pavot, puisqu'ils contiennent des principes qui peuvent être entraînés.

On a souvent besoin, dans la médecine populaire, de faire inhaler de ces vapeurs fournies par des liquides plus ou moins calmants, et on aurait tort de négliger ce moyen. Par exemple, lorsque l'on a affaire à de la trachéo-bronchite dans la période initiale, surtout alors que les surfaces muqueuses sont extrêmement arides, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas encore ce phénomène critique de la sécrétion exagérée, c'est un bon moyen de faire respirer des vapeurs d'eau chargées de principes plus ou moins narcotiques, comme la belladone.

Il y a beaucoup d'autres circonstances dans lesquelles ce moyen peut être utile aussi : au début de la bronchite intense, rien ne calme tant que ces inhalations faites d'une manière

bien simple : dans un vase plus ou moins large on verse de l'eau chaude sur une quantité plus ou moins considérable d'herbes aromatiques, et avec une serviette jetée sur la tête on fait une atmosphère confinée dans laquelle on respire.

Les inhalations de vapeurs d'eau chargée de principes minéraux ont une importance qui s'accroît de jour en jour, au fur et à mesure que l'on comprend mieux les inhalations d'eaux minérales. Ce sont surtout les eaux sulfureuses, qui laissent dégager de l'hydrogène sulfuré, qui ont été employées pour les inhalations.

Mais à la rigueur, on pourrait aussi inhaler les vapeurs d'eau hydro-arséniée, parce que les eaux arsenicales peuvent dégager de l'hydrogène arsénié. Lorsque l'eau séjourne longtemps au contact des substances organiques, on voit se dégager une odeur qui rappelle les odeurs alliacées ; je n'ignore pas que l'odeur d'ail existe quand l'arsenic brûle, et par conséquent j'admets d'avance qu'il brûle au contact de l'atmosphère. Beaucoup de femmes, qui ont l'odorat plus fin que nous, m'ont dit qu'elles avaient plusieurs fois constaté cette odeur alliacée dans les lieux où les eaux arsenicales avaient été conservées.

Mais en général ce sont les eaux sulfureuses qui servent aux inhalations. Ces inhalations ont été faites de tout temps, mais c'est dès 1800, et dans une petite localité d'Allemagne, qu'elles ont été établies d'une manière régulière. Depuis lors on a établi partout des salles d'inhalation.

Il y a ici un certain intérêt historique et pratique à vous faire remarquer que, autrefois, il y avait un grand nombre d'eaux minérales qui dégagaient de l'hydrogène sulfuré et qui sont données dans les vieux livres comme des eaux sulfureuses et hépatiques (on appelait *foie de soufre* le polysul-

fure de potassium). Elles ne sont plus hépatiques aujourd'hui. Est-ce que par hasard la géologie aurait changé? Pas le moins du monde, cela tient à une particularité intéressante. Lorsque les eaux n'étaient pas captées, lorsqu'elles étaient retenues dans des réservoirs naturels, dans lesquels existaient des quantités plus ou moins considérables de matières organiques, ces eaux devenaient sulfureuses. C'est ainsi que Louesch, qui, peut-être, a dû sa première réputation à ce que les eaux étaient sulfureuses, en possède maintenant qui n'exhalent plus la moindre odeur de soufre, précisément parce qu'elles sont captées, nettoyées, et qu'il en résulte qu'elles ne s'altèrent plus.

Quelle est donc l'altération qui donne lieu à l'hydrogène sulfuré? Il y a longtemps que l'on a établi le fait, et Fontan, qui classe les eaux sulfureuses en deux catégories : les *eaux sulfureuses naturelles* et les *eaux sulfureuses accidentelles*, a donné le mécanisme par lequel se produit cette sulfuration. Les matières organiques au contact des sulfates et du sulfate de chaux en particulier, déterminent la réduction de ce sulfate, qui passe à l'état de sulfure de calcium, lequel émet constamment de l'hydrogène sulfuré.

Voilà quelle était la théorie qui présentait cependant quelques petites difficultés : on se demandait comment des matières composées d'eau et de charbon, qui laissent du charbon pour résidu, pouvaient être aussi réductrices.

Eh bien, il a été introduit, l'an dernier, dans la science un fait nouveau des plus curieux et qui change complètement la physionomie de cette métamorphose.

M. Plauchud, étudiant les eaux sulfureuses du midi de la France, eut l'idée d'examiner au microscope les productions organisées vivant dans ces eaux; il s'aperçut qu'il avait beau

laver ces substances, qu'il voulait étudier du jour au lendemain, elles exhalaient la même odeur sulfurée. Il lava ces substances avec de l'eau distillée, et il s'aperçut que cette fois-ci l'odeur avait disparu. Il se demanda si ce n'était pas quelque chose qui accompagnait les eaux ordinaires qui déterminait cette décomposition. Enfin, il finit par arriver à ce résultat que ces substances organisées vivantes, mises dans une dissolution de sulfate de chaux, déterminaient instantanément le développement de l'hydrogène sulfuré. En d'autres termes, c'est une fermentation dont le ferment est une sorte d'algue qui se trouve dans toutes les eaux qui subissent la modification sulfurée et qui se trouve dans les bouteilles d'eaux minérales non sulfureuses, quand elles sentent les œufs pourris. Ainsi, dans tous les cas où *de l'eau* de Spa sent le soufre, il y a dans son sein des spores de ces plantes qui ont décomposé les sulfates et donnent naissance à de l'hydrogène sulfuré.

M. Planchud a établi une théorie nouvelle des eaux minérales sur ce fait, et suivant lui, c'est toujours cette algue qui donnerait lieu à l'hydrogène sulfuré. Comme le fait est très curieux et très intéressant, je tiens à vous mettre au courant de la question.

Il y a à faire à la théorie Planchud une objection, c'est que les eaux sulfureuses des Pyrénées sourdent à une température tellement élevée, que cette température est incompatible avec le développement de ce qu'on appelle la sulfuraire; elle n'existe jamais dans des eaux extrêmement chaudes, et cependant celles-ci, quand elles sourdent, ont l'odeur sulfureuse. Il est donc impossible de mettre ici sur le compte de la sulfuraire le développement de cette odeur.

J'ai eu l'occasion de faire autrefois, en 1863, des expé-

riences que je considère comme très intéressantes. C'était à Cauterets, à une époque où la source des eaux n'était pas captée. Je fis des expériences thermométriques et microscopiques pour établir la relation qui existait entre les espèces végétales et la température. Voici ce qui se passait alors. Au moment de l'émergence, au sortir d'un canal de deux kilomètres, elle avait perdu deux ou trois degrés de sa température; elle n'avait plus que + 50°, il n'y avait eu aucune sulfuraire; un peu plus bas vivaient des productions diverses; plus bas, lorsque la température était tombée à + 40° ou + 42 centigr. apparaissait la sulfuraire. C'était si bien cette température qui était indispensable à la naissance de cette espèce botanique le *Leptomitus sulfuraria*, que sur un des côtés, où venait se réunir un ruisseau qui abaissait la température de ce point, la sulfuraire s'y montrait, alors qu'un ou deux mètres plus haut, la sulfuraire n'existait pas; il suffirait que la température descendît à + 40°. Aussi vous le voyez à la source même (+ 50°) rien; là où il n'y avait plus que + 47° déjà des êtres vivants qui révélaient des formes variées, suivant que la température allait s'abaissant.

Il est donc évident que ce n'est pas au *Leptomitus sulfuraria*, qui ne se montre qu'à un certain nombre de mètres de distance de l'origine de l'eau minérale, qu'on doit rapporter la formation de l'hydrogène sulfuré.

La sulfuraire se trouve dans toutes les eaux sulfureuses. Elle prend l'aspect blanc lorsqu'elle est incrustée de cristaux de soufre. La *sulfuraria* ne peut donc rendre compte du développement de l'hydrogène sulfuré, puisqu'elle n'est pas née alors que l'eau sulfureuse existe déjà.

Mais si toutes les eaux sulfureuses ne doivent pas leurs

qualités à la fermentation particulière des sulfates sous l'influence d'une espèce botanique, le fait n'en est pas moins intéressant, et il semble démontré pour les eaux sulfureuses accidentelles. Par conséquent il faut attacher à cette découverte une importance réelle.

Quoi qu'il en soit, les eaux sulfurées sodiques étant plus stables que les autres, sont préférables pour l'estomac; ce sont les eaux sulfurées froides, calciques qui sont surtout bonnes pour les inhalations, car elles laissent dégager plus d'hydrogène sulfuré.

Par ce procédé ces eaux ont des qualités très réelles, elles servent à calmer : lorsque vous avez affaire à de l'éréthisme des voies respiratoires, dans le cours des affections chroniques de ces mêmes organes, elles sont excellentes. Il y a aussi dans ces mêmes eaux des substances en suspension qui sont entraînées, bien qu'elles ne soient pas volatiles, en même temps que la vaporisation se produit, et surtout s'il y a dégagement de gaz; car il se produit alors une sorte d'ébullition qui divise la matière solide et en projette les particules qui viennent dans l'atmosphère. Aussi on a constaté, par des observations chimiques, dans les salles d'inhalation des eaux minérales, qui ne renferment, en fait de substances volatiles, que de l'acide carbonique, comme à Royat, qu'il y a répandus dans l'atmosphère des sels fixes de l'eau employée. Ajoutons cependant que ces sels se trouvent en très minime proportion, et que toutes les fois que de l'eau se divise d'une manière plus ou moins fine, comme sous l'influence de ces projections, il y a toujours une grande quantité de vapeur formée, laquelle ne renferme presque plus de principes fixes.

Quoique ce ne soient pas là des faits d'une grande impor-

tance au point de vue pratique, je devais vous les signaler, parce que lorsqu'il s'agit d'eaux minérales renfermant de l'arséniate de soude, on peut en rencontrer dans l'atmosphère une proportion suffisante, pour qu'elle exerce une action sensible sur l'économie.

J'arrive aux inhalations de vapeurs sèches. Elles sont très nombreuses. Par exemple, vous connaissez tous l'usage que Raspail a fait faire du *camphre* sous forme d'inhalations dans des tubes représentés par une plume d'oie. Il fut un temps où tout le monde en avait. Ce n'est pas un moyen universel de guérison, mais il peut avoir quelque utilité, non pas qu'il mette à l'abri du choléra, mais il calme les voies respiratoires.

Le *goudron* est d'un usage bien plus habituel et il y a une foule de sujets chez lesquels ses vapeurs produisent des effets très utiles : soit qu'on mette un vase rempli de goudron sous les pieds du lit, soit qu'on se serve de ces appareils appelés goudronnières, soit encore qu'on utilise des tubes très commodes et que je vous recommande par-dessus tout. Ils ont été inventés par un pharmacien du Gers, qui a passé sa vie à chercher les meilleures préparations de goudron, et qui est arrivé à des résultats remarquables. Il fait des sortes de cigares renfermant les principes aromatiques du goudron en telle proportion, qu'il suffit de les humer pour se sentir imprégné de goudron. C'est donc là un moyen très commode de dissimuler les besoins que l'on en peut avoir, et de plus ils permettent la promenade.

Nous avons aussi les inhalations de principes plus ou moins analogues : d'*essence de térébenthine* ou bien des principes aromatiques dégagés par des rameaux de [illegible] d'*eucalyptus*. Ce sont là des moyens utiles [illegible] de

malades bénéficient. Naturellement, il ne faut pas que ces rameaux soient trop abondants : vous en comprenez les inconvénients ; car, je vous l'ai déjà dit, toutes les vapeurs aromatiques sont anesthésiques, tous les hydrogènes carbonés produisent des effets non pas identiques, mais analogues, tellement que l'inhalation prolongée de l'odeur d'essence de térébenthine peut donner lieu à des accidents comparables à ceux d'un empoisonnement. Par conséquent, il est clair qu'il ne faut pas, sous le prétexte de diminuer un catarrhe bronchique, donner lieu à des faits d'empoisonnement ; mais quelques branches de pin, d'eucalyptus dans une chambre, cela peut être utile.

Il y a des climats où ces odeurs rendent des services. Ainsi Arcachon doit beaucoup aux forêts de pins, qui sont à la portée de tous les habitants temporaires de cette localité, où l'on va inhaler ces vapeurs d'essence de térébenthine.

On emploie aussi la fumée fournie par la combustion de plantes plus ou moins narcotiques. C'est ici qu'il faut vous parler de ce que vous connaissez tous sous le nom de *cigarettes* de *datura*, de *belladone*. Il y a aussi des cigarettes d'ordre composé. Mais il faut d'abord savoir si ces cigarettes peuvent exhaler des substances actives ou si ces substances ne seraient pas par hasard brûlées instantanément. Eh bien, quand il s'agit de cigarettes de datura ou de belladone, il était évident par avance qu'il devait se trouver dans la fumée de ces substances des alcaloïdes capables d'agir, attendu que ces alcaloïdes sont volatiles. Qu'une partie soit détruite, je l'accorde, mais une autre partie devait échapper et se volatiliser. En effet, la volatilisation porte sur une assez forte proportion des principes actifs pour qu'il en résulte des phé-

nomènes assez marqués. Vous savez que ce moyen est très usité dans la cure de l'asthme.

On peut aussi, dans les mêmes cas, employer les produits gazeux qui résultent de la combustion du *papier nitré*. On pourrait également employer l'amadou imprégné de nitre. Nicolas Presi a le premier employé du papier imprégné de nitrate de potasse qu'il faisait brûler sous le nez des gens asthmatiques. Ce moyen réussit souvent dans les cas où les cigarettes de datura échouent. Il est par conséquent bon à retenir.

Mais qu'est-ce qui agit dans ce cas? car on peut se dedemander comment du nitrate de potasse qui brûle peut avoir une action quelconque. Est-ce l'acide carbonique? est-ce le protoxyde d'azote? est-ce l'oxygène qui est actif? Il est probable qu'il y a un peu de tout cela, mais que c'est l'oxygène et le protoxyde d'azote qui amènent les phénomènes marqués par la cessation de l'accès.

Il y a des inhalations beaucoup plus usitées surtout dans certaines régions de l'Orient, ce sont les inhalations d'opium. Vous savez combien l'usage de la fumée d'opium s'est répandu en Chine et en Orient et quelles circonstances d'origine mercantile ont poussé à cette consommation. Il s'est trouvé un médecin français qui a eu l'idée d'utiliser ce procédé. M. Armand a fait construire pour cela une espèce de colonne ressemblant à une pipe, dont le fourneau de forme globuleuse est fait de terre poreuse. Sur ce fourneau on fait brûler de l'extrait d'opium et on aspire la fumée par le tuyau. Ces inhalations peuvent avoir leur utilité dans plusieurs circonstances, en raison de la rapidité avec laquelle se produisent les effets anesthésiques. Dans des cas de dyspnée intense j'ai vu se produire un calme pour ainsi dire subit.



L'inhalation de trois ou quatre bouffées de cette fumée qui comprend presque tous les alcaloïdes de l'opium et surtout beaucoup de morphine, comme l'a montré Réveil, suffit à produire des effets considérables, et, en général, assez marqués pour amener le narcotisme des premières voies.

Je ne voudrais pas soutenir que ce procédé fût très facile à manier; mais il était nécessaire de vous en parler pour vous faire comprendre que la combustion ne détruit pas les alcaloïdes, et que même les choses nuisibles peuvent servir au bien lorsqu'on les emploie d'une certaine façon.

J'arrive maintenant à vous dire un mot de l'emploi de ces vapeurs d'hydrogènes carbonés, plus ou moins modifiées, qui constituent les anesthésiques proprement dits, auxquels se joint le protoxyde d'azote.

Je ne fais que vous indiquer ces inhalations que vous connaissez tous parfaitement. Il y a des inhalations de gaz proprement dits qui sont aussi fréquemment usités : le *gaz carbonique*, l'*azote*, l'*air comprimé*, l'*oxygène*. Il y a un grand nombre de sources qui dégagent une quantité énorme de gaz et qui sont toujours bouillonnantes, tellement qu'à distance il semblerait qu'elles fussent chaudes. Parmi ces sources il y en a beaucoup qui doivent ce caractère d'ébullition constante au dégagement d'acide carbonique (Vichy, Vals). Un grand nombre de sources étrangères (Kissingen) sont dans le même cas. On a employé cet acide non seulement pour faire des sortes de bains plus ou moins circonscrits, dans lesquels la tête reste au dehors, mais aussi pour faires des inhalations. Elles calment certains cas d'éréthisme des voies respiratoires. Mais l'acide carbonique n'a pas répondu aux idées qu'on s'était faites; c'est un mauvais anesthésique. Du reste les applications externes qu'on en

a faites n'ont pas toute la valeur qu'on leur attribuait.

Il y a des sources qui ont l'air de renfermer le même gaz, mais qui ne contiennent que de l'azote peut-être à l'état d'*entozone*. L'illusion est telle qu'un industriel a fait une rude épreuve en croyant capter de l'acide carbonique qui n'était que de l'azote, de sorte qu'il ne put s'en servir. Cet azote dégagé par certaines eaux minérales n'est pas inutile et certains malades retirent un grand bénéfice à le respirer. En effet, vous comprenez que lorsqu'une grande quantité d'azote se dégage, il diminue la proportion d'oxygène de l'atmosphère, et par conséquent les conditions d'éréthisme qui résultent d'une combustion plus ou moins exagérée.

NEUVIÈME LEÇON

Aérothérapie. — Pulvérisation des liquides.

Air comprimé. — Son action, asthme.
Air raréfié, anémie des altitudes.
Inhalations d'oxygène. — Accumulation de l'oxygène dans le sang.
Ozone.
De la pulvérisation des liquides. — Expériences.

MESSIEURS,

J'arrive aujourd'hui à vous parler de l'air et des différentes modifications qu'on peut lui faire subir. Il semble au premier abord que l'air ne puisse pas entrer en ligne de compte parmi les substances que nous inhalons. Mais en modifiant la *pression*, en la faisant plus forte ou plus faible, on peut modifier l'action de l'air tel que nous le connaissons.

Des pressions exagérées, par exemple, ont souvent produit d'excellents résultats dans un certain nombre d'affections telles que l'asthme. Aussi, quand on respire de l'air condensé sous l'influence d'une ou deux atmosphères, comme celui que donnent les appareils ordinaires (cette pression est quelquefois plus forte dans les cloches à plongeur, comme par exemple celle qui existait pour les ouvriers qui ont travaillé au pont de Kehl), on obtient des résultats remarquables contre les accès d'asthme.

La question est de savoir à quoi sont dus ces résultats favorables. Est-ce à la condensation de l'oxygène, ou est-ce à la pression, action mécanique forçant pour ainsi dire le passage, l'endosmose au travers des membranes de l'appa-

reil respiratoire, les vésicules pulmonaires et les vaisseaux capillaires?

Il est probable que ces deux circonstances ont une influence, mais une influence qui paraît être inégale. On tend de plus en plus à accorder la prépondérance à l'influence de la pression; et les belles expériences de M. Paul Bert démontrent, d'une manière éclatante, l'influence des fortes pressions, soit pour modifier la respiration et le système nerveux, soit même pour produire des effets plus ou moins nocifs et comparables à la sidération par la foudre.

Dans ces cas-là, ce n'est pas la composition de l'air, mais la pression qu'il exerce qui produit les effets que l'on est à même de constater. Il est infiniment probable que même dans l'air comprimé à une ou deux atmosphères, c'est encore la pression qui est la cause des modifications respiratoires.

Et, en l'absence d'une démonstration rigoureuse, je vous demande d'invoquer les lois de l'analogie. Dans les établissements des rues de Malesherbes et de Châteaudun, où l'on donne des bains d'air comprimé, vous pouvez assister à de véritables guérisons des accès d'asthme. Et cette maladie n'obéit pas à l'oxygène; ce n'est pas sa proportion plus ou moins considérable qui peut faire se dissiper un accès d'asthme, car les asthmatiques ne veulent pas d'oxygène, et comme je le répète toujours, ils ne sont bien que dans un air d'occasion. Aussi n'y a-t-il pas d'asthmatiques à Paris; ceux de province sont dans la béatitude quand ils y viennent et sont malheureux quand ils respirent l'air des champs, et surtout l'air du bord de la mer, celui des plateaux, celui du voisinage des grandes forêts. Et cela est tellement vrai, qu'il suffit de faire revenir ces gens-là dans l'intérieur de Paris pour prévenir le retour des accès. S'il en est ainsi,

dans les bains d'air comprimé, ce n'est pas la dose plus grande d'oxygène qui doit être la cause du soulagement; il est plus vraisemblable que les accès obéissent à la pression et non pas à la densité plus grande du gaz vivifiant.

Je ne vous dirai qu'un mot de l'air raréfié. M. Jourdanet, savant très distingué à tous égards, qui a longtemps habité le Mexique et les hauts plateaux, a attaché à l'air raréfié une très grande importance[1]. Il l'a vu produisant l'anémie, et il l'a conseillé comme étant un moyen de diminuer la tendance à la production des tubercules. Ayant remarqué qu'en même temps que les Mexicains étaient anémiques ils étaient moins tuberculeux, il a rapproché ces deux faits, et établi une sorte d'antagonisme entre l'anémie et la tuberculose. La conséquence pour lui est qu'il serait bon aux tuberculeux de respirer l'air des hauts plateaux.

Il se pourrait très bien que dans les conditions où se trouvent les hauts plateaux du Mexique il n'y eût pas là de tuberculeux. Cependant, pour ce qui est de l'anémie, voici ce que je puis vous affirmer d'après une conversation que j'ai eue avec un personnage distingué, qui a habité le haut plateau au-dessus de Quito, à 4 200 mètres d'altitude. Naturellement il était là soumis à beaucoup de privations, ce qui ne l'a pas empêché de prendre des observations quotidiennes dont il a envoyé les résultats à l'Académie des sciences de Paris. Je l'interrogeais sur la question de savoir si à Antizana et à Quito (2 200 mètres) il y avait des anémies habituelles. Il me répondit qu'au contraire la population était admirable, que les habitants étaient très vigoureux. Vous voyez qu'il y

1. Jourdanet, *le Mexique et l'Amérique tropicale, climats, hygiène, maladies*. Paris, 1864, 1 vol. in-18. — *L'Air raréfié dans ses rapports avec l'homme sain et l'homme malade*. Paris, 1862.

à des réserves à faire sur l'influence de l'altitude sur le développement de l'anémie. Par conséquent, si le fait de l'anémie n'est pas un fait général, on ne peut pas s'appuyer sur lui pour en inférer une sorte d'antagonisme entre l'anémie et la tuberculose.

Les inhalations d'oxygène ont été employées depuis très longtemps déjà. A la fin du dernier siècle, on avait, à l'exemple de Fourcroy, utilisé les inhalations d'oxygène contre l'asthme. L'asthme représenté par la difficulté de respirer semblait appeler soit de l'air condensé, soit de l'oxygène pur, puisqu'il s'agissait d'apporter de l'air au malade.

Du temps de Laënnec on a essayé sans succès l'oxygène contre l'asthme. Dans d'autres cas plus heureux, il est évident qu'on n'avait pas eu affaire à de l'asthme, mais à de véritables dyspnées, ou si vous le voulez à des asthmes symptomatiques d'une lésion du cœur ou d'autres affections des organes thoraciques. L'oxygène ne convient pas aux asthmatiques, et pour ma part je ne l'ai jamais vu réussir contre l'asthme proprement dit.

Après les résultats négatifs de Laënnec, de nouveau les inhalations d'oxygène sont tombées dans l'oubli. Puis les expériences de Regnault et Reiset ont ramené l'attention sur l'oxygène, et on s'y est remis. D'ailleurs, les industriels et les chimistes ont fourni des appareils propres à faire des inhalations chez soi. On construit aujourd'hui, vous le savez, de grands ballons de 10, 20, 30, 100 litres constitués par du caoutchouc vulcanisé et clos. Dans ces ballons on emprisonne de l'oxygène aussi pur que possible, non pas absolument, puisqu'il renferme toujours une petite proportion d'acide carbonique. Puis M. Limousin adapte au ballon muni de son tube un flacon de lavage à deux tubulures, à

travers duquel l'oxygène passe quand on l'aspire, et où il se dépouille de son acide carbonique.

Maintenant que nous avons un appareil portatif qui retient parfaitement le gaz oxygène et qui le donne pur, nous pouvons utiliser ce moyen dans un grand nombre de circonstances et nous pouvons en obtenir de très bons résultats. C'est dans les cas de dyspnée symptomatique d'une lésion du cœur et quand vous voyez les gens cyanosés, presque sans pouls, que vous emploierez l'oxygène.

Souvent, après que les malades en ont respiré quelques litres (et à la rigueur ils pourraient épuiser un de ces flacons), vous les voyez soulagés pour un temps plus ou moins long; vous les voyez vraiment émerger pour ainsi dire. Mais ce que vous obtenez là d'une manière très restreinte avec de l'oxygène inhalé d'une façon difficile (il faut que le malade tienne le tube dans sa bouche), vous l'obtiendriez bien plus facilement s'il était possible de respirer de l'oxygène libre, à l'état de courant véritable.

Il m'a été donné une fois dans ma vie de pouvoir faire respirer ainsi de l'oxygène libre arrivant en quantité considérable, tellement qu'un jour le contre-maître étant venu à ouvrir le robinet trop vivement, Axenfeld faillit en être renversé. J'avais à ma disposition, grâce à la libéralité de la Compagnie du gaz oxyhydrique, des gazomètres tels que ceux qui portent le gaz portatif. J'avais ainsi à la pression d'une atmosphère et demie une quantité considérable d'oxygène pur ou contenant fort peu d'acide carbonique. Dans ces conditions-là, le gazomètre étant placé dans la cour de Beaujon, un long tube faisant arriver le gaz dans mes salles, je fais asseoir sur une chaise le malade affecté de maladie du cœur et je faisais arriver l'oxygène devant lui. Eh bien,

des gens qui étaient étouffants toute la journée, qui étaient cyanosés, refroidis, avec un pouls faible, s'en allaient seuls, lorsqu'ils étaient restés un certain temps dans cette atmosphère d'oxygène pur, et restaient quelquefois cinq ou six heures sans étouffer. Puis, peu à peu, l'étouffement recommençait et ils retombaient dans leur état antérieur.

Il est entendu que ce n'est pas la provision d'oxygène qu'ils emportaient qui était la cause de cette si longue amélioration, il y avait une modification de leur système nerveux. Mais ici nous sommes dans l'hypothèse, je n'insiste pas. Je disais qu'ils emportaient une provision d'oxygène, en voici la preuve : c'est que sous l'influence de cette respiration d'oxygène, il n'y avait ni élévation de la température ni stimulation de l'appareil respiratoire, ni non plus de développement du pouls comme nombre, car non seulement le nombre de pulsations n'augmentait pas, mais il diminuait, en même temps que le pouls prenait du développement, comme cela arrive toujours dans ce cas. Et chose remarquable, pendant que se produisait cette sorte de sédation circulatoire, un de mes élèves suspendit sa respiration, et il s'aperçut qu'il la tenait suspendue pendant un temps assez long. Alors chacun de nous en fit autant, et on se mit à mesurer la différence qu'il y avait, selon qu'on avait respiré de l'oxygène ou non. Voici quelques chiffres : un de mes élèves d'alors, M. Dr Ayello, qui ne tenait sa respiration en temps ordinaire que 30 ou 35 secondes, l'a maintenue pendant 90 après avoir respiré de l'oxygène. Un autre, le docteur Powell, qui ne pouvait suspendre sa respiration que pendant 45 secondes, l'a maintenue pendant 110 ; il s'en fallut de peu que ce ne fût deux minutes. Je vous donne ces chiffres-là, parce que les choses ont toujours marché dans la [illegible] et

tous tant que nous étions, nous avons toujours vu le phénomène se produire. Je dois dire que ceux qui tenaient leur respiration le plus longtemps suspendue, étaient ceux qui avaient le sang le moins riche, qui avaient de l'hypoglobulie. Qu'est-ce que cela prouve? Il est clair d'abord que ces faits sont d'accord avec ce que je vous disais du ralentissement du pouls, et cela prouve que l'oxygène inhalé, cet oxygène pur, libre, circulant à la manière de l'air, autour des sujets, ne produisait pas plus de combustion que l'air lui-même. Et cela prouve d'un autre côté, puisque après l'avoir respiré on pouvait conserver sa respiration suspendue pendant un temps plus que double, que si cet oxygène ne brûlait pas plus que l'air dans le même temps, il était cependant là à l'état de provision et qu'il permettait à la respiration de rester suspendue.

Voici une autre conséquence de ces expériences : c'est que, quelle que soit la quantité de gaz comburant introduite dans la respiration, ce gaz ne brûle qu'en proportion du nombre des globules. S'il y en a beaucoup, la proportion d'oxygène inhalé s'épuise plus vite; s'il y en a peu, les choses marchent plus lentement et l'on peut retenir sa respiration pendant un temps plus long que dans le premier cas, et sans souffrir.

J'ajoute ce mot, parce que les sujets mis en expérience ont toujours manifesté une extrême facilité à maintenir leur respiration suspendue, c'est-à-dire qu'il semblait qu'ils eussent pu continuer encore, tout en ayant moins d'effort à faire qu'après avoir respiré l'air. Ce sont là des faits fort intéressants qui ont été revus par M. Paul Bert, qui [illegible]ment indiqué des faits tout à fait semblables[1], et

1. P. Bert, *la Pression barométrique*; Paris, 1878.

ce que j'avais écrit sur ce sujet. Vous voyez qu'il y a là une concordance en faveur des interprétations que je viens de vous donner.

J'aurais un mot à dire sur l'*ozone*. On attribue généralement à l'ozone ou des qualités utiles, ou des qualités nuisibles. Je dois dire que rien ne démontre ou l'utilité ou l'inutilité de cet oxygène. Pour ma part, je suis convaincu, d'après ce que j'ai vu dans le laboratoire de Thénard, que l'employer est dangereux. On a toujours pour idéal de respirer de l'ozone. Et tout le monde croit que si l'air des forêts est si salutaire, c'est à l'ozone qu'il le doit. Je ne me mets pas en travers des fortes croyances, je les partage; mais je pense que l'ozone ne peut rendre de services vraiment utiles qu'à la condition de se trouver en proportion très faible dans l'air. Pour peu qu'il s'y trouve en proportion notable, il détermine des accidents, de véritables intoxications d'une intensité et d'une rapidité extraordinaires.

Je me rappelle un jour, à l'instigation de P. Thénard, avoir flairé, à plusieurs reprises, un flacon qui renfermait de l'ozone pur. Je ne m'aperçus d'abord de rien, mais au bout de quelques instants je fus pris d'étourdissements. Lui-même et son père, après avoir fait la même expérience, avaient éprouvé des accidents analogues, mais des plus intenses. Représentez-vous les phénomènes produits par des bouquets de fleurs enfermés dans une chambre et poussés à leur plus haut degré, vous aurez l'idée des effets que produit l'ozone. Vous voyez que si on arrive à l'introduire dans la thérapeutique, il faudra prendre beaucoup de précautions.

J'en ai fini avec les inhalations de vapeurs ou de gaz. Mais il y aurait évidemment une grande utilité à introduire par les voies respiratoires des substanc[illegible]tiles — je ne

parle pas des substances pulvérulentes, on n'a pas de données sur leurs applications, — mais qui peuvent être tenues en suspension dans l'eau. Souvenez-vous de l'importance de cette voie d'absorption, et vous comprendrez quels avantages il y a à introduire par là des substances non volatiles. C'est à cela que répond la méthode de la pulvérisation.

Mais ici une question préjudicielle se pose : Est-il nécessaire de poudroyer un liquide pour introduire dans les voies respiratoires les principes fixes qu'il peut tenir en dissolution aqueuse? Ne savons-nous pas combien il est difficile d'avoir de l'eau distillée? qu'il faut souvent trois distillations pour obtenir de l'eau complètement pure? Il n'y a rien de plus difficile que de la débarrasser du chlorure de sodium. On a fait des expériences confirmatives et on a montré que si on projette de l'eau de Vichy à la surface d'une pelle rougie et qu'on condense la vapeur, celle-ci renferme du sesquicarbonate de soude et tous les autres sels de l'eau de Vichy. On a observé aussi que, sur la surface des salles d'inhalations, dans toutes les villes d'eaux, on retrouvait aussi les substances minérales solubles, mais non volatiles, qui sont renfermées dans les eaux dont il s'agit.

Il semblerait donc au premier abord qu'il dût suffire de volatiliser une eau quelconque pour qu'elle entraînât les principes qu'elle tenait en dissolution. Oui, cela est vrai, au point de vue de la science pure, et Thénard a montré que c'est quand l'opération de la distillation est mal conduite, quand les bulles éclatent à la surface du liquide et qu'il y a une certaine quantité d'eau entraînée, qu'on voit alors l'eau du condensateur renfermer les substances minérales fixes; mais qu'au contraire, quand l'opération est bien conduite, les ma-

tières fixes ne passent pas à la distillation. Cela vous montre qu'il ne faudrait pas vous fier à la simple volatilisation pour faire pénétrer dans les voies respiratoires des proportions considérables de principes solides et fixes.

C'est à ce desideratum de la thérapeutique que répond la pulvérisation qui a été imaginée par Sales Girons[1] et pour la réalisation de laquelle le directeur des eaux minérales de Pierrefonds a fait tout de suite fabriquer un instrument. C'est en somme un corps de pompe donnant un jet qui détermine une poussière plus ou moins fine. Ces appareils ont été très modifiés quant à l'agent moteur et quant aux différentes parties du mécanisme, et ces différents perfectionnements ont fini par donner naissance à des modifications très remarquables quant aux qualités du liquide obtenu primitivement. Dans les premiers temps on a obtenu surtout des gouttelettes visibles et tangibles; lorsqu'on mettait la main devant les appareils, on sentait une percussion manifeste et on voyait des gouttes brillantes qui, frappées par les rayons du soleil, donnaient les couleurs du spectre. Au fur et à mesure que les appareils se sont perfectionnés, on a fini par avoir une espèce de brume, de buée, une sorte de nuage rappelant ce que vous voyez avant le lever du soleil au-dessus des régions marécageuses. C'est tout à fait cela que vous observez avec les bons appareils d'aujourd'hui. On peut dire qu'on obtient une véritable nébulisation, une brumification, une sorte de vapeur vésiculaire pour ainsi dire. J'insiste sur la comparaison, non pas que je croie que les va-

1. Sales Girons, *Théorie physiologique de la pénétration des poussières dans les voies respiratoires* (Bull. de l'Acad. de méd., 10 déc. 1861). — *Nouveau Pulvérisateur des liquides* (Bull. de l'Acad. de médecine, [illegible], tome XXX, p. 367).

peurs dont je parlais tout à l'heure, et qui constituent les nuages, soient vésiculaires; on les nomme vapeurs vésiculaires; mais je m'en réfère à M. Jamin, qui, lui, sans les croire vésiculaires, assimile néanmoins l'aspect des brumes aux vapeurs dites vésiculaires. Pour moi, je me les représente comme constituées par des molécules ténues, dont chacune est le centre d'un petit système particulier.

C'est ce que vous voyez dans les poussières solides qui, malgré leur densité, lorsqu'elles sont d'une ténuité extrême, peuvent être emportées au loin; c'est là ce qui se passe quand les poussières des volcans sont entraînées. Vous savez que la poussière du Sahara traverse si bien la Méditerranée, que lorsque le simoun souffle, on voit Marseille se couvrir d'une poussière particulière qui certes ne vient pas de ses environs. Par conséquent ces poussières, même constituées par des corps très denses, sont d'une légèreté excessive et probablement par la raison que je viens de dire.

Quand vous avez obtenu cette brumification, cette division excessive de l'eau, alors cette brume d'une nature particulière présente des qualités différentes de celles que présentaient les pulvérisations grossières qu'on obtenait par les premiers instruments : petites gouttelettes visibles, formant des spectres et que vous ne pouvez faire pénétrer qu'à une petite profondeur dans l'intérieur d'un tube de verre, parce que vous voyez les gouttelettes s'attacher à la première portion du tube. Au contraire, avec une brume, vous pouvez voir le nuage s'engageant dans un tube très long, parcourir ce tube et sortir par un petit pertuis comme le ferait la fumée ou les gaz de la combustion.

Cette expérience, qui a été faite dans ces dernières années par Sales Girons, est très démonstrative. Il a simulé la tra-

chée et les bronches par un long tube de verre se bifurquant à une certaine hauteur, et dont les branches de bifurcation se terminaient par des extrémités effilées à la lampe. Il a introduit de la poussière d'eau brumifiée; cette poussière d'eau, tout à fait semblable à une brume, s'engageait dans le tube, elle y remontait et sortait par les petits pertuis, à la manière d'une fumée, d'un gaz visible. Vous comprenez que, dans ces conditions-là, il n'y a pas de raison pour que l'air chargé de cette brume ne pénètre pas avec elle jusque dans la profondeur des voies respiratoires.

La démonstration expérimentale est faite; je viens de vous démontrer qu'il était très probable qu'en se plaçant dans des conditions analogues, on pouvait démontrer que la brume se comportait à la manière d'un gaz.

Eh bien, des expériences ont été faites avant qu'on eût réalisé les appareils si perfectionnés dont je vous parlais tout à l'heure. Les premières l'ont été par Ossian Henry. Ossian Henry expérimentait sur des lapins et leur faisait respirer une solution pulvérisée de sulfate ferrique. Puis venant ensuite à sacrifier l'animal, il ouvrait les voies respiratoires et mettait en contact avec les différentes régions une baguette chargée d'une solution de tanin. Tanin, sulfate de peroxyde de fer, cela donnait de l'encre, et cette encre, on l'a produite jusque dans les parties les plus avancées de l'arbre respiratoire. Ces expériences ont été reproduites par Gratiolet qui a vu les mêmes faits.

Elles ont été faites à nouveau par Demarquay[1], qui avait un grand entrain pour l'étude de la science expéri-

1. Demarquay, *de la Pénétration des liquides pulvérisés dans les voies respiratoires* (*Bull. de l'Académie de médecine*, 24 sept. 1861).

mentale. Il a employé également le perchlorure de fer et le tanin. Il s'y prenait de la manière suivante : il faisait respirer une solution pulvérisée de perchlorure de fer à un lapin, le mettant à 0gr,20 ou 0gr,30 de l'appareil ; il l'y tenait une minute, puis il le faisait reposer. Il le replaçait ainsi à plusieurs reprises, puis enfin le sacrifiait. Alors, avec une baguette trempée dans le cyanure de potassium, il constatait que, dans tout le poumon, il y avait du sel de fer. Il en a trouvé jusque dans le parenchyme pulmonaire.

Mais ici il faut prendre une petite précaution semblable à celle que recommandait Claude Bernard quand il s'agissait de rechercher le cyanure jaune de potassium dans l'estomac : il faut ajouter une certaine proportion d'acide au parenchyme pulmonaire. Car, quoique le perchlorure de fer soit *coloré*, il n'y était pas en quantité assez considérable pour être facilement décelé. Et je vous dirai plus tard que, le poumon est si bien touché par la pulvérisation, que, dans un certain nombre de cas, il s'y développe des inflammations plus ou moins graves.

Par conséquent, vous le voyez, ces expériences sur les animaux sont tout à fait démonstratives. Il y en a une qui va vous le paraître plus encore. Elle a été exécutée en présence d'une commission dont faisaient partie Poggiale[1] et Gobley. Elle eut lieu à l'hôpital Beaujon, sur une infirmière qui, à la suite de la trachéotomie, avait conservé une dyspnée considérable. Elle avait une paralysie des cordes vocales et surtout de la gauche, ce qui fit qu'on lui avait laissé sa canule. On lui mit un appareil pour clore l'orifice de la tra-

1. Poggiale, *de la Pulvérisation des eaux minérales et médicamenteuses* (*Bull. de l'Acad. de méd.*, janvier 1862, tome XXVII, p. 267, 799, 815).

chée, et on lui fit inhaler les vapeurs pulvérisées d'une solution de tanin. Quand l'inhalation parut avoir duré assez longtemps, on la débarrassa de l'appareil qu'elle avait autour du cou, et alors on reconnut que si on venait à toucher l'intérieur de la trachée avec du perchlorure de fer, on obtenait de l'encre. Par conséquent voilà une expérience contre laquelle il n'y a rien à objecter. Il est donc évident que les solutions pulvérisées, et j'ajoute, surtout si elles sont brumifiées, pénètrent non seulement dans la partie supérieure des voies respiratoires, mais aussi jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Ce fait étant démontré, il s'agit de savoir s'il y a des conséquences à en tirer. D'abord pénètre-t-il beaucoup de substance? Oui, et assez pour que dans un certain nombre de circonstances on ait obtenu des résultats des plus remarquables.

Mais avant d'arriver aux applications, il faut que je vous dise un mot des modifications subies, soit dans leur composition chimique, soit dans leur température, par les liquides employés, parce que de ces connaissances résulteront des indications pour la thérapeutique.

Lorsque la proportion des principes solides d'abord en dissolution, soit dans la solution artificielle, soit dans l'eau minérale, est faible, ce sont à peu près les mêmes proportions de ces mêmes substances qu'on retrouve dans l'eau pulvérisée. S'agit-il de l'eau d'Enghien ou de Pierrefonds, on y retrouve le sulfure de calcium en totalité, le carbonate de chaux, le chlorure de calcium, le sulfate de chaux, de magnésie; enfin tous les sels fixes se retrouvent dans l'eau brumifiée, et dans les mêmes proportions. Voilà le résultat des expériences d'Ossian Henry confirmé par Poggiale. On a aussi essayé de se rendre compte de la proportion de prin-

cipes volatils que pouvaient perdre ces mêmes eaux. Et l'on a constaté que dans les eaux sulfureuses calciques, il y avait environ un peu plus de la moitié du gaz qui se dégageait. Mais ce fait n'a aucune importance au point de vue thérapeutique, parce que l'hydrogène sulfuré est toujours abondant.

DIXIÈME LEÇON

Pulvérisation des Liquides

Altérations chimiques des eaux minérales pulvérisées.
Action physiologique des douches pulvérisées : percussion, température, composition chimique, précautions à prendre, pulvérisation pulmonaire des solutions de sulfate de quinine.
Pulvérisations oculaires, utérines.
Aquapuncture.

MESSIEURS,

Voyons maintenant quelles sont les altérations chimiques que peuvent subir les eaux minérales pulvérisées. On a pensé que les eaux poudroyées devaient subir l'action de l'oxygène à un haut degré; Ossian Henry a en effet remarqué que dans les salles de pulvérisation la proportion d'oxygène n'allait qu'à 19,5 p. 100 au lieu de 21. Seulement cette observation n'a pas toute la valeur qu'on lui attribue, attendu que dans les salles où il y a beaucoup de personnes, toujours on remarque un manque d'oxygène. Il n'est pas indispensable qu'on soit en rase campagne pour avoir la proportion normale de l'oxygène de l'air, puisque nous savons que, dans les expériences de la Sorbonne, on a trouvé toujours 20,84 d'oxygène et 79,16 d'azote; mais quand on est dans un espace tout à fait clos, il y a toujours une diminution de l'oxygène.

Néanmoins il n'en faudrait pas conclure que les substances combustibles qui sont en dissolution dans les eaux minérales, ne subissent pas l'influence de l'oxygène quand on vient à les pulvériser. Cette influence existe. Elle est manifeste autour des eaux sulfureuses et surtout des eaux sulfureuses dégéné-

rées qui renferment des hyposulfites et de grandes proportions de sulfates. Ces eaux-là doivent ce changement précisément à l'influence comburante de l'oxygène, qui fait que le soufre passe à l'état d'acide hyposulfureux et hyposulfurique.

Parlons maintenant des effets physiologiques de ces douches pulvérisées. Ces effets sont de plusieurs sortes; il faut d'abord distinguer les effets topiques, et ces faits sont eux-mêmes en rapport avec les conditions physiques d'une part et d'autre part avec la nature chimique de la substance ou des substances qui sont tenues en dissolution dans l'eau.

Du côté des conditions physiques, nous trouvons la percussion et la température.

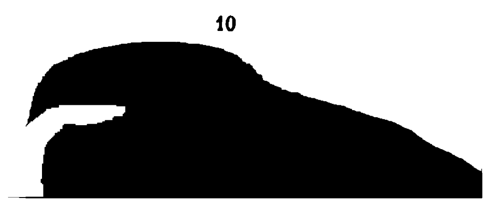
Quand on reçoit une douche pulvérisée par des appareils moins parfaits que ceux dans lesquels l'orifice de sortie n'est pas très fin et lorsque la pression est petite, ce sont des gouttes qui sortent et qui retombent sur le sol. Lorsque l'on approche ce jet de l'intérieur de la gorge et que ces gouttes visibles viennent à heurter la paroi du pharynx, ainsi que l'entrée des voies respiratoires, tous les malades accusent une sensation particulière de picotement, qui ne peut s'expliquer que par le choc des petites gouttes qui possèdent une quantité de mouvement encore assez considérable. En même temps il se produit une excitation plus ou moins notable, excitation qui peut même donner lieu à une sorte de dyspnée à laquelle on finit par s'habituer, mais qui se traduit souvent au début par une sorte de spasme. On est saisi à la gorge, il y a une contraction véritable de tous les organes, si bien que l'on est obligé quelquefois d'arrêter l'action de l'eau. J'ajoute que lorsqu'on a affaire à une véritable nébulisation, ce phénomène ne se produit pas.

Mais quel que soit d'ailleurs le mode de pulvérisation, quelle

que soit la ténuité extrême des gouttelettes en lesquelles a été subtilisé le jet d'eau minérale, on a toujours l'influence de la température. Si on se rapproche beaucoup du jet, la température initiale va naturellement se faire sentir avec une grande intensité. Supposez que vous ayez de l'eau très froide, comme celle dont je vous parlais tout à l'heure, soit à + 4°, ou bien de l'eau très chaude vers + 40°, ce seront ces températures que possédera le jet pulvérisé.

Ceci vous indique qu'il est indispensable de tenir l'instrument assez loin de l'entrée de la bouche, c'est-à-dire à $0^m,10$ ou $0^m,15$ tout au plus. C'est ici qu'intervient la condition de température initiale. Si vous vous mettez très loin du jet, l'eau même froide a pu se mettre en équilibre de température avec l'atmosphère ambiante; mais alors vous perdez dans l'espace une partie de l'eau. Si au contraire vous employez de l'eau à + 40° et si vous vous placez à une distance de $0^m,10$ à $0^m,15$, vous avez une eau à + 30° ou + 32°, température excellente qu'on peut appeler indifférente, et c'est la bonne. Il ne faut pas qu'on sente de chaleur ni de froid.

Il ne faut pas qu'on perçoive de chaleur, car il pourrait en résulter une hyperhémie de toutes les surfaces touchées. Il ne faut pas que l'on sente le froid, sans quoi on obtient tous les effets de la douche locale. De même qu'à la suite de la douche périphérique vous voyez le retrait vasculaire, la chair de poule, et après, instantanément, des phénomènes inverses, réactionnels, rougeur, élévation de température; de même dans l'intérieur des cavités muqueuses, vous pouvez obtenir, à l'aide de la douche froide ces premiers effets de retrait, puis des effets d'excitation qui peuvent dépasser la mesure.



Vous comprenez maintenant pourquoi il est indispensable d'avoir l'eau à une température déterminée : il ne faut pas qu'elle soit inférieure à + 22° ni supérieure à + 32°. Quand on ne tient pas compte de ces conditions, on expose les malades atteints de maladies chroniques simples ou de nature tuberculeuse, à des refroidissements pernicieux. On voit par exemple des sujets qui ont été envoyés je ne dis pas aux Eaux-Bonnes, où ces pratiques sont peu mises en usage, mais dans d'autres stations où l'usage des douches pulvérisées est très répandu ; on voit, dis-je, ces gens bien portants d'ailleurs qui avaient simplement quelques granulations, se refroidir et une bronchite sérieuse prendre naissance ; ou bien, s'ils avaient une bronchite chronique, on voit l'affection prendre un caractère plus intense. Par conséquent, encore une fois, il faut insister, lorsque vous donnez vos recommandations, sur la nécessité d'employer des douches à une température tiède, c'est-à-dire qui soit entre + 25° et + 32°.

Il y a une troisième condition, c'est la nature chimique de la substance en dissolution dans l'eau, et dont vous devez tenir un grand compte. Si, par exemple, vous prescrivez des douches pulvérisées contre des affections de la bouche, de nature syphilitique ou tuberculeuse, ou bien simplement contre des inflammations chroniques de la muqueuse buccale, pour remplacer le traitement de Trousseau, c'est-à-dire l'emploi de solutions plus ou moins astringentes telles que celles de tanin, d'iode ou de nitrate d'argent, dans ces conditions-là, il faut prendre des précautions infinies pour que ces substances qui sont très actives alors même qu'elles sont diluées, ne pénètrent pas trop profondément; car si ces précautions ne sont pas prises, il peut en résulter des irritations d'une extrême intensité. Vous savez que je vous ai

dit dans la précédente leçon, que lorsque l'on avait fait inhaler à des chiens tantôt du tanin, tantôt du perchlorure de fer, on avait vu ces substances, dans un grand nombre de circonstances, passer dans le parenchyme pulmonaire. On a vu, dans ces conditions, les animaux pris de bronchites plus ou moins généralisées, de broncho-pneumonie auxquelles ils succombaient. Trousseau a vu dans des conditions analogues, une pulvérisation de tanin déterminer les accidents les plus intenses et une véritable broncho-pneumonie s'emparer du sujet.

Quel est donc le procédé à employer pour éviter ces accidents? D'abord il y a un procédé naturel et tutélaire pour ainsi dire. Ce que je vous disais tout à l'heure de ces sortes de spasmes que produisait l'eau minérale, de cette défense que faisaient, pour ainsi dire, les organes respiratoires, je vous le dirai à plus forte raison pour les solutions douées d'une action chimique irritante.

Cette défense se traduit alors par un spasme véritable; c'est une manière d'empêcher la pénétration du liquide dans la profondeur même des voies respiratoires. Mais vous me direz que c'est là un procédé fâcheux, défavorable en ce sens que vous n'avez pas même pénétration dans la partie supérieure des voies respiratoires.

Le procédé pour obtenir des résultats utiles, sans inconvénients, est le suivant : lorsque vous recommandez la pulvérisation d'une solution de tanin, de nitrate d'argent contre des laryngites chroniques ulcéreuses, et cela pour remplacer le pinceau, il faut que la douche soit reçue à la manière [illegible] naire, mais il faut prescrire au sujet de ne pas r[illegible] quand la douche passe. Il s'arrête, puis s'expose de [illegible] à la douche, de manière à ce que l'eau pulvérisée en[illegible]

les parties les plus accessibles et les plus élevées des voies respiratoires, sans que, par un appel produit par la dilatation du thorax, elle ait l'occasion de pénétrer dans la profondeur. Il faut, en d'autres termes, laisser agir les douches par propulsion et non pas par appel.

Il n'est pas nécessaire de prendre toutes ces précautions contre l'action topique des eaux minérales, attendu que bien qu'elles puissent présenter des activités énormes, celles que nous employons journellement n'ont pas d'action topique considérable.

Il serait absurde de dire que les eaux minérales ne peuvent pas servir de médicament, parce qu'elles ne peuvent pas nuire, attendu qu'il y a des eaux tellement concentrées et d'une activité tellement intense qu'elles constituent de véritables poisons. Je ne vous parle pas de l'eau de Bouchaterre, qui renferme jusqu'à 0gr,20 par litre d'arséniate de soude, c'est-à-dire plus de dix fois autant que la Bourboule; mais je vous parle d'une eau que l'on appelle le Riotinto, qui renferme du sulfate d'alumine, du peroxyde de fer en quantité telle qu'on peut dire que c'est une liqueur de Villate naturelle. Si vous savez ce que produit la liqueur de Villate, vous aurez une idée de la puissance de cette eau.

Il faut donc que vous sachiez qu'il y aurait inconvénient dans certains cas à pulvériser certaines eaux minérales. Mais, encore une fois, celles que nous employons n'ont pas cette puissance topique. Quelles sont en effet ces eaux? Ce sont des eaux sulfureuses de toutes sortes, des eaux alcalines et salines, les eaux mixtes salines et arsenicales.

Les eaux sulfureuses, ce sont les eaux sulfurées calciques et sulfhydrées; des sulfurées mixtes comme les Eaux-Bonnes qui sont intermédiaires entre les sulfurées calciques et les

sulfurées sodiques; ce sont aussi des eaux sulfurées sodiques ou calciques et alcalines tout ensemble.

Eh bien, ces eaux sont en somme peu puissantes au point de vue des effets topiques. Aussi y a-t-il grande utilité, grand profit et presque aucun inconvénient, quand on prend des précautions, à faire usage d'inhalations de ces eaux minérales. Aussi dans une foule d'établissements, en ne parlant que de ceux qui sont français, nous voyons ces inhalations d'eau pulvérisée établies depuis longtemps et très bien installées.

Pierrefonds, puis Enghien, Saint-Honoré; puis dans les Pyrénées, Eaux-Bonnes, Luchon, Cauterets, eau sulfureuse proprement dite. Puis Uriage, qui est une eau saline et un peu sulfureuse. Il en est de même à Ussel, dans le département du Gard.

Nous avons en France un certain nombre d'eaux minérales qui possèdent cette double minéralisation; elles sont sulfureuses et bitumineuses, c'est-à-dire qu'elles renferment une sorte de bitume fluide. Ces eaux ont des indications très précises dans un grand nombre d'affections, particulièrement dans celles de la pean.

Je ne dirai pas qu'elles soient très agréables à prendre, mais leurs bains produisent des effets excellents. On les emploie aussi sous la forme pulvérisée, et elles remplissent une double indication, elles produisent une action astringente utile, et des effets topiques particuliers dus aux principes sulfureux qu'elles contiennent.

Nous avons aussi les eaux alcalines dont notre pays est très riche : Vals, avec ses quarante et tant de sources, offre une gamme des plus marquées en principes fixes, depuis 1gr,50 jusqu'à 9 gr. par litre. Mais nous avons aussi Vichy, qui est



la reine de ces eaux. Dans ces deux grandes stations, on a établi des salles d'inhalation d'eau pulvérisée, qui rendent de grands services dans les affections de la gorge, et surtout dans l'arthritisme.

Vous savez que la goutte a des effets très variés. Il y a un certain nombre d'affections dues à cette diathèse, qui existent du côté des voies respiratoires et digestives; dans ces cas, les pulvérisations d'eaux minérales alcalines rendent des services réels. Nous avons aussi un certain nombre de sources que j'ai désignées sous le nom de *lymphes minérales*, et qui reproduisent tous les sels qui existent dans le sérum sanguin. Vous n'avez qu'à prendre de l'eau de Saint-Nectaire et du sérum sanguin, vous y retrouverez à peu près la même quantité de sels. Eh bien, ces eaux qui n'ont pas été imaginées après coup, la tradition la plus ancienne nous les montre comme servant constamment à réparer les organismes défaillants, à régénérer les gens atteints de scrofule. Ces eaux servent aussi en pulvérisation et dans des affections qui se rattachent à cette grande diathèse.

Je vous citerai dans le même ordre d'effets, Royat et la Bourboule. Ces eaux méritent d'être rapprochées des eaux de la mer.

A Arcachon, à Fécamp, à Trouville, nous avons des pulvérisations et des inhalations d'eau de mer plus ou moins finement nébulisée.

Résumons ce que nous venons de dire quant aux précautions à prendre dans les pulvérisations d'eaux minérales.

Il faut, vous disais-je, que l'eau soit à une température moyenne de $+ 25°$ à $+ 32°$.

Il faut qu'elle soit aussi finement pulvérisée que possible,

afin qu'elle soit aussi pénétrante qu'elle peut l'être. Et comme les appareils n'ont pas toujours la perfection que vous pouvez désirer et qu'il faut toujours supposer que vous pouvez avoir affaire à une pulvérisation imparfaite, à des gouttelettes visibles, qui retombent facilement, voici ce qu'il faut que vous fassiez.

Il faut que le sujet soit couvert d'une sorte de camail et même quelquefois d'une sorte de robe de chambre constituée par une toile imperméable.

A ces conditions seulement vous aurez tout à la fois l'efficacité du remède, sans les refroidissements possibles, auxquels on était exposé autrefois.

Maintenant je dois vous parler de quelques applications de l'eau pulvérisée, et d'une, entre autres, faite assez récemment. C'est celle de l'inhalation d'une solution de sulfate de quinine faite chez les sujets qui ne peuvent pas le recevoir par la voie stomacale.

Il arrive fréquemment qu'à la suite d'une fièvre ayant exigé de grandes quantités de sulfate de quinine, il s'établisse de la part de l'estomac une telle intolérance qu'il devienne inapte à en recevoir de nouvelles doses, qui cependant sont nécessaires pour guérir le malade.

Avant que nous ayons le bromhydrate de quinine, c'est-à-dire un moyen inoffensif d'introduire de la quinine dans le tissu cellulaire sous-cutané, on s'est ingénié pour introduire le sulfate de quinine par d'autres voies que par l'estomac : on a imaginé entre autres les inhalations de quinine.

M. Ancelon a fait pulvériser chez un malade, en deux séances dans la journée, une solution de 500 gr. d'eau contenant 1 gr. de sulfate de quinine, et il a eu la satisfaction

de voir l'accès de fièvre ne pas se reproduire, et enfin céder comme il l'eût fait à des doses ingérées par l'estomac.

Cet exemple a été imité par M. Bujon, qui a usé du même procédé et a obtenu la cessation subite de la fièvre.

Ces faits sont aujourd'hui moins intéressants depuis que nous possédons le bromhydrate de quinine, mais enfin ils ont encore un intérêt physiologique véritable.

Je vous dirai encore deux mots des annexes de cette grande méthode de la pulvérisation.

On a employé les pulvérisations de solutions artificielles ou d'eaux minérales pour autre chose que des inhalations.

Ainsi on a fait établir des pulvérisations qui rendent des services dans un certain nombre de cas, entre autres dans les affections oculaires anciennes et qui ont résisté jusque-là.

Ces douches pulvérisées sur les paupières écartées ont donné de bons résultats.

M. Pigeaux a imaginé de traiter un certain nombre d'endométrites par des pulvérisations de nitrate d'argent. Elles lui ont donné certains succès.

Il devait en être ainsi : d'abord la douche pulvérisée n'a pas cette violence des injections proprement dites ; elle ne donne pas lieu à ces pénétrations dans l'intérieur des cavités tubaires, et par conséquent elle ne produit pas ces accidents plus ou moins graves et quelquefois mortels que produisent les substances actives ; de plus, par le fait même de ce poudroiement, toute la surface de la cavité utérine se trouve touchée par le médicament.

Si on emploie une solution plus ou moins concentrée, on obtient une pulvérisation qui est favorable dans un certain nombre de cas de ces affections velvétiques, c'est-à-dire quand

la muqueuse présente le caractère du velours, quand elle est très vascularisée, très saignante.

Mais lorsqu'il y a des fongosités, il est évident qu'il vaut mieux suivre le procédé de M. Richet, qui n'est autre que celui de Lallemand, de Monpellier, et qui consiste dans l'introduction d'un porte-caustique façonné de façon à tout cautériser.

Je n'ajoute plus qu'un mot, relativement à ce que l'on appelait l'aquapuncture.

On avait imaginé d'employer la puissance d'un jet d'eau très fin, obtenu à l'aide de pressions qui n'étaient pas moindres de 4 à 5 atmosphères, pour percuter la surface de la peau et obtenir non seulement un picotement, non seulement une rougeur plus ou moins vive, sur le point qui était le siège de la percussion, mais aussi pour perforer la peau.

Il y a quelques années, j'ai rendu mon auditoire témoin de ces effets en traversant devant lui un cuir assez épais. Procédé, vous voyez, qui est un peu violent, dont il est difficile de mesurer l'action. Et pour obtenir quoi ? A peu près les mêmes effets qu'à l'aide des irritants topiques les plus faciles de manier, à l'aide des piqûres d'aiguilles, et d'ailleurs souvent sans aucun résultat thérapeutique.

Je devrais vous parler de ce procédé absolument inutile et d'ailleurs oublié, on peut le dire, de la majorité du public.

ONZIÈME LEÇON

Les plaies. — Méthode cutanée.

Absorption par les plaies, absorption par les cavités séreuses.

Absorption cutanée : peau intacte, fausseté des arguments donnés en faveur de l'absorption, réfutation de ces arguments.

MESSIEURS,

Nous avons terminé l'étude des voies muqueuses comme moyen d'introduction des médicaments. Mais j'ai à vous dire un mot des pseudo-muqueuses qu'on appelle membranes des bourgeons charnus ou bien de celles qui constituent les clapiers ou les fistules.

Ce sont là, on peut le dire, au point de vue de la fonction, de véritables membranes muqueuses qui à l'occasion peuvent devenir de véritables moyens d'absorption. Ce n'est pas sans importance. Lorsque par exemple on a cautérisé des surfaces couvertes de plaques muqueuses d'origine syphilitique, et que ces surfaces étaient très étendues, il est arrivé qu'on a déterminé un hydrargyrisme aigu des plus intenses, avec une stomatite très douloureuse et fétide, qui a donné lieu à des inconvénients ultérieurs.

Ce que vous avez vu là jouer le rôle d'un accident dans le traitement des plaques muqueuses, devient une circonstance favorable lorsque l'on fait une cure thermale. Aussi il est d'observation que dans les cures thermales qui se pratiquent avec des eaux salines iodo-bromurées, les sujets qui bénéficient le plus de la cure sont ceux qui précisément sont les plus malades. Ainsi, vous envoyez des scrofuleux faire une cure soit à Kreuznach, soit à Salins ou à Salis de Béarn, et vous observez que les malades que vous envoyez sont d'autant plus

soulagés et d'autant plus avancés dans la guérison, qu'ils présentaient des accidents en apparence plus graves. C'est-à-dire que s'ils n'ont encore que des engorgements ganglionnaires, ils se trouveront bien assurément des eaux minérales toniques; mais si ce sont des sujets qui ont des trajets fistuleux, qui portent des ulcérations aux membres inférieurs et au cou, en les faisant plonger dans ces eaux stimulantes (auxquelles on ajoute encore ce qu'on nomme les eaux-mères, qui sont plus fortement iodo-bromurées que l'eau elle-même), les sujets bénéficient énormément de ces bains.

Bientôt les surfaces ulcérées sont modifiées, elles rougissent, les tissus deviennent plus vifs, en même temps que les sécrétions deviennent plus rapides et prennent un caractère plus louable. En un mot les tissus sont plus fermes et les cicatrices plus régulières.

C'est là une théorie en apparence paradoxale, mais les faits sur lesquels elle s'appuie sont réels.

Ce bénéfice, ils le doivent à la présence à la périphérie du corps de surfaces qui sont capables d'absorber comme les muqueuses elles-mêmes.

Il y a aussi des circonstances dans lesquelles les cavités séreuses deviennent le siège d'absorption de médicaments. Par exemple il n'est pas rare que lorsqu'on pratique une injection dans la tunique vaginale, avec un composé d'eau et de teinture d'iode, on voie que l'absorption s'exerce quelquefois avec une telle activité par la séreuse qui a été le siège de l'injection, que les sujets sont pris d'un véritable iodisme aigu : larmoiement, coryza intense et enchifrènement tel que les malades ne peuvent plus respirer. Ce sont là des phénomènes tout à fait éventuels, ce ne sont pas des voies régulières d'introduction de médicaments.

J'arrive à vous parler de l'introduction des médicaments par la périphérie cutanée. Il y a ici des distinctions à faire: tantôt la peau est intacte, tantôt dépourvue de son épithélium, d'autres fois l'introduction se fait dans l'épaisseur du derme ou enfin par le tissu cellulaire sous-cutané.

On peut désigner ces différentes modifications de l'introduction médicamenteuse sous les noms de: méthode diaépidermique, méthode endermique ou diadermique, méthode entodermique (celle de Lafargue de Saint-Emilion, qui dépose la substance dans l'épaisseur du derme), enfin méthode hypodermique ou sous-cutanée.

Parlons d'abord de l'introduction des médicaments par la peau intacte.

Ici se pose une question préjudicielle. La peau intacte est-elle une voie d'absorption pour les médicaments? et si elle en est une, pour quelles substances et dans quelle mesure? Cette question a été résolue en sens très divers.

C'est qu'en effet il y a des circonstances qui prouvent l'absorption par la peau intacte, et il y en a d'autres qui démontrent le contraire. Il faut donc que nous discernions l'ivraie du bon grain.

Il faut toujours s'en référer un peu à la physiologie, et vous savez que c'est par là qu'en général je débute dans l'étude des médications. Que nous apprendrait la physiologie, s'il s'agissait d'induire la possibilité ou l'impossibilité de l'absorption des médicaments par la peau? Elle nous apprend que la peau, pourvue d'appareils très délicats, est une sentinelle vigilante qui non seulement nous avertit de ce qui peut nous nuire, mais qu'elle est le moyen à l'aide duquel nous avons la sensation du moi tellement forte, que quand son rôle est aboli on ne l'a plus. C'est dans ces conditions-là

que sainte Thérèse et d'autres personnes ont cru qu'elles n'avaient plus un corps distinct de celui de l'univers et qu'elles se confondaient avec celui de la Divinité.

La peau a pour but de protéger le reste du corps, et vous savez quelle est sa puissance de protection, puisque alors qu'un traumatisme a produit des désordres considérables au-dessous d'elle, elle peut avoir résisté, ou du moins présenter des lésions beaucoup moindres.

La peau est en même temps un organe de sécrétion, mais c'est un organe de sécrétion excrémentitielle; ce qu'elle verse au dehors n'est pas destiné à rentrer dans l'organisme. C'est une annexe de l'appareil respiratoire, non pas que les phénomènes qui se passent à la peau soient comparables à ceux de la respiration cutanée chez les batraciens, non; mais la peau n'en est pas moins un organe au travers duquel il se fait des échanges. C'est pour cela qu'il faut recommander la propreté, les bains, les frictions. Entretenir la fonction cutanée, c'est rendre un service notable au point de vue de l'hématose elle-même.

D'après ce que nous venons de dire de la physiologie de la peau, peut-on concevoir qu'elle soit un organe d'absorption très énergique? Non. Et même on peut dire *à priori* qu'elle ne doit être un moyen d'absorption que pour les substances analogues à celles qui sont échangées d'une manière normale à travers ses glandes.

Vous verrez que ce que la physiologie nous indique comme vraisemblable est démontré par l'observation des faits, et par conséquent vous voyez combien il est toujours utile de la prendre pour guide et pour flambeau quand il s'agit des questions de pathologie et de thérapeutique.

Je disais donc qu'on ne pouvait songer qu'à l'absorption

de substances volatiles ou gazeuses. Et cependant, de toute antiquité on a appliqué sur la peau toutes les substances que l'estomac se refusait à prendre, et les expériences montrent qu'on a obtenu un certain nombre de succès qui permettaient de se faire illusion sur l'activité de cette absorption.

Il y a quatre ordres de raisonnements qui ont été faits pour appuyer la réalité de cette absorption.

On a dit : A la suite de l'application de médicaments sur la périphérie cutanée, on a vu se produire les effets physiologiques et thérapeutiques, qui auraient été le résultat de l'introduction de ces mêmes médicaments dans l'économie.

On a dit encore qu'il y avait une certaine proportion des substances appliquées sur la peau qui avaient disparu comme absorbées par elle.

On a ajouté que quand les substances avec lesquelles le corps était en contact étaient en masse assez considérable, elles pouvaient être absorbées en proportion telle, qu'il en résultât une augmentation du poids du corps.

On a dit enfin que dans un certain nombre de cas, des substances appliquées à la périphérie cutanée avaient été retrouvées soit dans le sang, soit dans l'urine.

Voilà les quatre sortes d'arguments invoqués en faveur de l'absorption cutanée. Nous allons les reprendre une à une pour voir quelle en est la valeur.

Parlons des effets qui auraient été obtenus à l'aide de médicaments appliqués à la périphérie ; il y a là un certain nombre de catégories de faits qu'il faut passer en revue.

On a d'abord noté à une époque reculée que des bains ou des cataplasmes chargés de principes émollients ou narcotiques, ou bien que des applications topiques formées par des substances ou froides ou astringentes, avaient produit

des effets. Et on a dit que si ces substances appliquées sur le ventre ou à la périphérie du corps avaient déterminé les unes des phénomènes d'acalmie et de sédation, les autres des phénomènes de stimulation et de sédation, il était probable que ces substances avaient pénétré et étaient allées déterminer dans les régions les effets dont elles étaient capables.

On n'oubliait qu'une chose, c'est qu'il y a une *sympathie de continuité* et *de contiguïté*, comme disait John Hunter; c'est qu'il y a des échanges incessants de stimulation et de sédation entre les éléments de deux régions voisines, en vertu de ce que j'ai désigné sous le nom de polarisation. Et cela, je le répète, explique en grande partie les phénomènes ou de calme ou de tonification produits par l'application de certaines substances sur une région déterminée.

Par exemple, s'agit-il de calmer des coliques, on met un cataplasme chaud, et l'on croit que le cataplasme est capable, par la pénétration de ses principes, de déterminer une sédation profonde! Non; on l'a obtenue par le procédé que je viens d'indiquer et par des actes réflexes auxquels toutefois on a voulu donner une trop large part. Vous pouvez relire les expériences de Schiff, lire l'ouvrage de Vulpian, et vous verrez que les phénomènes réflexes sont des plus évidents entre les différentes régions de la périphérie et les régions profondes; qu'un côté du corps est en connexion avec l'autre côté.

Déjà Brown-Séquard avait indiqué que lorsqu'on refroidissait une main, on refroidissait aussi l'autre. Mais ici il y a à distinguer. Lorsque la violence des excitations est très grande, on a des phénomènes contraires du côté des profonds. Si on applique un froid

paralysie des vaisseaux profonds qui appartiennent aux organes parenchymateux.

Cela nous rend compte de ces répercussions qui se produisent à la suite du froid intense appliqué à la périphérie. Mais, lorsque au contraire il y a une impression périphérique modérée, qu'elle soit de nature à produire un certain relâchement des vaisseaux ou un retrait vasculaire, peu importe, c'est un phénomène analogue qui se produit dans la profondeur des organes. En d'autres termes, si vous appliquez sur l'abdomen, par exemple, un corps modérément froid, vous rétracterez les vaisseaux dans les parties profondes; si vous y appliquez quelque chose de chaud, qui donne lieu à une vascularité capillaire plus grande, c'est un phénomène analogue qui se passe dans la profondeur. Alors, vous comprenez comment, par l'intermédiaire de ces actions réflexes, des substances qui n'exercent d'action que par leurs qualités physiques déterminent des phénomènes de sédation dans la profondeur de la région sur laquelle elles sont appliquées.

On a parlé aussi de purgations produites par l'application externe de certaines substances, et les noms les plus illustres se rattachent à des faits de ce genre. C'est ainsi que nous rencontrons ici Haller, Sœmmering, Séguin dont le nom est plus modeste. On a donc dit qu'on avait, à l'aide de substances drastiques telles que le calomel, l'huile de ricin, l'huile de croton appliqués à la périphérie cutanée, déterminé des phénomènes de purgation énergique; que d'autres substances appliquées sur la peau avaient provoqué la sortie d'helminthes. On a accusé même les sels neutres d'avoir pu agir par la périphérie cutanée.

Je ne crois pas à ces faits, dont il y a deux catégories à

faire : les uns qui sont tout à fait impossibles, et les autres qui, sans être impossibles, sont tout à fait invraisemblables.

Je reprends l'histoire des sels neutres. A supposer que ces sels déposés à la surface de la peau eussent le pouvoir de produire des effets à travers elle, voyons si, absorbés, ils pourraient déterminer les effets purgatifs qu'on leur attri bue. Non.

Nous savons, depuis les expériences de Moreau répétées par Rabuteau, et nous avons aussi appris par la clinique, que lorsque des sels neutres sont introduits dans le sang, et qu'ils viennent à augmenter la proportion de ceux qui y étaient déjà, non seulement ils ne déterminent pas la purgation, mais qu'ils produisent la constipation.

Je dis que nous savons cela depuis longtemps, et tous les médecins qui pratiquent près des eaux minérales savent que, lorsque des eaux fortement chargées de sels et capables de purger sont prises en proportion telle que la purgation ne soit pas immédiate, que toutes les fois en un mot que les sujets résistent, non seulement alors le sujet n'est pas purgé, mais il est même constipé. C'est ce qui se voit à Carlsbad, à Hombourg, à Kissingen, lorsque l'on prend, par demi-verrées, ces eaux et qu'elles ne purgent pas : des gens qui allaient à la selle une fois par jour n'y vont plus du tout. Ces eaux sont à la fois ou purgatives ou constipantes par le procédé que voici :

Les sels n'étant pas éliminés sont absorbés, et ils viennent grossir la proportion des sels du sang et s'opposer par là aux exhalations séreuses.

C'est ce que nous voyons également dans les stations thermales françaises qui, en plus petit nombre, sont douées de la propriété de purger, il en est ainsi à Châtel-Guyon. Nous

savons aussi que les différentes eaux employées comme purgatives, Pullna, Sedlitz, et qui abondent aujourd'hui, données en quantité insuffisante pour produire l'effet purgatif, constipent.

On donne même l'eau de Frederickschall comme reconstituante, comme moyen d'augmenter la quantité des sels du sérum, dans l'albuminurie par exemple.

Voilà donc des cas dans lesquels les phénomènes qu'on a mis sur le compte de l'absorption cutanée ne pourraient pas se produire.

Il y en a d'autres dont la production est invraisemblable. Voici une racine drastique, la rhubarbe, dont il faut une grande quantité pour purger; comment admettre qu'appliquée sur la peau, elle ait dû produire des effets physiologiques?

Il n'en est pas tout à fait de même du calomel et de l'huile de croton, et il y a ici des particularités qu'il faut vous signaler.

Le calomel est du sublimé doux, c'est donc une substance volatile, et si c'est une substance volatile, à $+ 37°,5$ elle peut se volatiliser suffisamment pour être absorbée par les voies respiratoires.

Mais à supposer que le calomel eût pu être absorbé en petite quantité, tout au plus aurait-il produit des effets altérants. De plus il y a une coïncidence contre laquelle il faut se mettre en garde, c'est celle d'une débâcle, que l'on met à l'actif de la substance employée.

On s'est beaucoup appuyé sur les effets du croton tiglium appliqué sur la peau. C'est une substance complexe, qui renferme à la fois une huile fixe et une essence. On comprend donc que si une large friction a été faite, si le sujet reste

sous les couvertures, cela ait pu déterminer des phénomènes d'irritation du côté du tube digestif. Mais ici, je crois qu'on a eu affaire à des coïncidences trompeuses.

Il y a d'autres médicaments qui ont été indiqués comme pouvant s'absorber par la peau, le mercure. Oui, le mercure qui existe dans les pommades mercurielles s'absorbe, et nous verrons plus loin comment. Le mercure, quoiqu'il soit peu volatil, émet des vapeurs à 15° au-dessous de 0, et à 37° à plus forte raison.

Par conséquent on comprend très bien que lorsque l'on fait une large friction comme dans la péritonite, ou bien chez les syphilitiques, dans les deux aisselles, le malade puisse absorber assez de vapeurs pour qu'il en résulte les effets diffusés dus au mercure. Mais nous verrons tout à l'heure qu'il est absorbé par la peau.

On s'est beaucoup appuyé sur certains empoisonnements qui auraient été produits soit par de l'extrait de belladone, soit par des cataplasmes de feuilles de tabac appliqués sur le ventre. Il y a ici deux causes d'erreur.

Vous ne pouvez pas empêcher que des gens à qui on applique de l'extrait de belladone sur le ventre n'y mettent leurs mains et de là à leurs yeux, ce qui pourrait vous expliquer la dilatation pupillaire. J'ajoute que les alcaloïdes de la belladone et du tabac sont des substances volatiles.

Aussi je crois qu'il ne faut accorder aucune importance aux faits de ce genre pour admettre l'absorption cutanée.

L'iodure de potassium est aussi une substance qui a donné lieu à des modifications de constitution de l'urine, qui indiquaient son passage. Nous verrons comment ce phénomène se produit ; mais dans tous les cas ce n'est pas l'iodure de potassium en dissolution qui peut être absorbé.

Arsenic, cantharides, tartre stibié, voilà des substances qui, dit-on, ont été absorbées. Mais je vous ferai remarquer que toutes ces substances ne sont absorbées qu'après frictions.

Pour les cantharides, il y a d'abord irritation inflammatoire plus ou moins vive, une sérosité sécrétée qui absorbe les cantharides, puis le derme absorbe la sérosité. Ici l'absorption s'effectue sur une sérosité chargée de cantharidine, et du reste la peau n'est plus intacte.

Il en est de même pour l'arsenic, qui produit des inflammations, des escarres. Il détermine la mortification et non pas la transformation chimique des tissus, on les reconnaît encore quand ils ont été tués par l'arsenic.

Mais enfin il escarrifie, et une fois qu'il a pénétré ainsi, il peut être absorbé par les vaisseaux en connexion avec l'escarre.

J'en dirai autant du tartre stibié, qui donne lieu à ces pustules que vous connaissez tous, et qui lui aussi n'est absorbé qu'après frictions.

Par conséquent ce n'est pas de la peau intacte dont il s'agit ici, et cela ne signifie rien au point de vue qui nous occupe.

J'arrive à l'argument de la disparition d'une certaine quantité de la substance placée à la surface de la peau. C'est surtout Séguin qui a introduit cette donnée nouvelle dans la science. Par malheur je ne crois pas qu'il ait là rendu un grand service et apporté des faits certains.

Il plonge son bras dans un bain local et il note que quand le bain s'est prolongé suffisamment et qu'on a d'abord pesé l'eau, il y a une diminution de son poids.

Certainement il doit y en avoir une. Voilà un bras à une

température de 36°, vous le plongez dans un bain local, donc il doit se volatiliser une certaine proportion d'eau. Cette expérience ne vaut absolument rien.

Il en a fait aussi d'autres consistant à mettre sous des verres de montres, de manière à maintenir le contact, de la résine de scammonée, du calomel, de l'émétique. Il est arrivé à ce résultat qu'il aurait vu disparaître, après dix heures d'application, un quart de grain de scammonée, deux tiers du calomel et de gomme gutte, 5 grains d'émétique sur 72.

Croyez-vous, Messieurs, que la disparition de $0^{gr},01$ de scammonée prouve quelque chose? Il suffit qu'on ait mal essuyé la place : $0^{gr},01$, c'est quelque chose de si petit!

Dans l'autre cas, je ne puis pas admettre que 5 grains d'émétique aient pu disparaître sans qu'il en soit résulté des phénomènes considérables, tels que pustules avec escarres centrales. Il aurait dû se produire tous ces effets, si l'action sur la peau avait été vraiment énergique et suffisante pour expliquer la disparition de $0^{gr},25$ de tartre stibié.

Je crois qu'il y a eu là des erreurs de pesées; imbibition de l'épithélium par la dissolution et impossibilité d'enlever la substance, adhésion de certaines substances avec la couche épidermique, peut-être destruction des sels, mais assurément il n'y a pas eu absorption. Et toutes les expériences que nous faisons aujourd'hui démontrent d'une manière péremptoire que l'absorption, dans ces conditions, eût été impossible.

Mais voici par exemple un grand argument, le cheval de bataille, pour ainsi dire, pendant un certain nombre d'années, de ceux qui admettaient l'absorption cutanée. Le corps augmente de poids dans un bain.

Cette augmentation n'est pas énorme, elle es

50 grammes. Vous me direz que c'est beaucoup; mais moi je maintiens que c'est peu, si vous réfléchissez au phénomène qui ne peut manquer de se produire et d'enlever au bain une certaine proportion de l'eau qu'il renfermait.

En effet, vous savez qu'au bout d'un bain d'une heure et même moins, votre peau est toute ridée parce que l'épithélium est tuméfié; vous n'avez qu'à regarder vos doigts : l'épithélium est devenu blanc, opaque, comme nacré; comme il est gonflé, il est trop large; il en résulte un plissement comparable à celui des circonvolutions cérébrales, plissement en rapport avec le degré d'imbibition de l'épithélium. Donc l'épithélium s'imbibe à la paume des mains et à la plante des pieds, et vous ne vous faites pas une idée de ce que cette imbibition peut représenter d'eau.

S'il vous arrive d'avoir affaire à des sujets affectés de scarlatine intense, chez lesquels vous pourrez enlever un gantelet constitué par de l'épithélium, enlevez-le, et après l'avoir fait sécher et pesé, mouillez-le et pesez de nouveau. Vous verrez alors, si vous multipliez le résultat par la surface des pieds et des mains, que le chiffre obtenu suffit presque à vous rendre compte de toute la quantité d'eau qui a été absorbée dans un bain prolongé.

J'ai fait cette expérience, et j'ai vu que la quantité d'eau absorbée était considérable. MM. Delore et Hébert la firent aussi et arrivèrent aux mêmes conclusions : à savoir que, suivant toute expérience, l'eau qui reste à la surface du corps, l'eau qui imprègne les couches épidermiques des mains et des pieds, ainsi que celles de la surface du corps, est suffisante pour rendre compte de l'augmentation du poids du corps. Et puis, lorsque vous sortez d'un bain, que vous vous croyez immaculé et qu'un masseur s'empare de votre personne, il

vous démontre que vous avez encore des grammes de matière épidermique sur le corps, matière qui n'est plus vivante, mais qui, adhérente à la surface de la peau, est encore capable d'absorber une assez grande quantité d'eau. Voilà donc un argument de plus que nous sommes forcés de mettre de côté.

Mais voici le véritable argument scientifique. C'est, comme je vous le disais, la présence dans le sang ou dans les sécrétions de substances déposées à la surface de la peau.

Il y a eu un grand nombre d'expériences faites pour établir ce passage dans le sang, et avec différentes substances. Le cyanure jaune de potassium et de fer, qu'on utilise souvent à cause de ses réactions, a été employé, et on a dit l'avoir retrouvé dans le sang et dans les sécrétions.

Je me contente ici d'exprimer un doute; je crois à la possibilité de l'absorption dans certains cas, mais il ne suffit pas que la chose soit possible, qu'on ait démontré qu'il y avait un corps plus ou moins analogue au cyanure de potassium dans l'économie, pour avoir établi d'une manière rigoureuse qu'il a été absorbé.

Rappelez-vous qu'il y a des sulfocyanures dans la salive, qu'il peut naître du bleu de Prusse aux dépens du sang. Vous voyez que ces recherches, qui reposent sur des quantités minimes de matière, sont entourées d'incertitude. Sur ce point je me contente de douter.

Les matières colorantes de la garance et de la rhubarbe ont été aussi retrouvées, dit-on. Pour nous, qui savons combien les matières colorantes de l'urine sont nombreuses, qui savons qu'il y a une indigose urinaire et des substances analogues aux matières qui dérivent de l'aniline, nous ne pouvons pas attacher de l'importance à des réactions tout

au moins douteuses et pratiquées dans ces conditions-là.

On a dit que l'eau pénètre, non seulement parce que nous avons vu l'augmentation du poids du corps, mais parce que nous avons vu la diurèse urinaire accrue. Il n'en est rien. La diurèse urinaire est accrue, non pas parce qu'il est entré une quantité d'eau plus considérable, mais en vertu d'actions réflexes qui agissent sur la sensibilité, les vaisseaux et la tension vasculaire rénale. Et cela est si vrai qu'en même temps que les bains prolongés sont censés donner lieu à plus d'urines, ils donnent lieu à des urines alcalines. Chose étrange, si ces urines alcalines s'étaient montrées à la suite de bains d'eau de Vichy, quel bel argument! Il était évident que non seulement il y avait de l'eau absorbée, mais encore elle entraînait ses sels. Il n'y a qu'un malheur, c'est qu'avec des bains alcalins on n'a pas d'urines alcalines, mais bien avec des bains chargés d'acide nitrique! Ce n'est donc pas l'alcali absorbé qui a donné la réaction à l'urine. Seulement j'ajoute que le fait est encore assez difficile à interpréter. Le fait est vrai, on ne peut le nier, il a été vu par plusieurs observateurs distingués. Tous ceux enfin qui se sont soumis à des bains prolongés ont observé le même fait.

Il est probable qu'il se passe dans ces conditions-là un phénomène comparable à celui qui existe dans la convalescence. Dans celle-ci, il y a une période pendant laquelle les urines sont toujours alcalines, tellement que quand vous voyez un malade en convalescence franche, avec abaissement de température, et que vous lui demandez des urines, elles sont toujours alcalines.

Il me semble que les bains prolongés produisent chez les sujets sains des conditions assez analogues, peut-être tout à

fait analogues à celles qui se montrent chez les sujets convalescents, chez qui il y a une sédation profonde de tous les actes organiques.

Mais il y a d'autres faits qui ont eu plus de retentissement, et qui semblent plus précis et plus scientifiques. Ce sont ceux qui ont été observés par M. Willemin et par le regretté Hirtz de Strasbourg, esprit supérieur, qui a eu une grande part dans la gloire dont brilla la faculté de Strasbourg.

Ces deux hommes de talent et de conscience se sont mis à examiner ce qui se passait lorsque l'on plongeait un sujet dans un bain chargé de sublimé ou d'iodure de potassium; et ils sont arrivés à cette conclusion que la peau absorbait, contrairement à toutes les dépositions contraires des faits.

Ils examinent les urines de gens restés dans un bain de sublimé, et n'y trouvent rien; ils font leurs observations sur des bains renfermant 100, 200, 300 grammes d'iodure de potassium; ils constatent souvent des résultats négatifs, quelquefois des résultats positifs. Vous croyez sans doute qu'après cela ils auraient dû se dire : La peau n'est pas une voie d'absorption valable. Pas du tout; ils s'attachent aux faits positifs, mettent de côté les autres, et ils concluent que la peau est une assez bonne voie d'absorption, que les bains peuvent introduire dans l'économie des quantités plus ou moins notables des principes dont l'eau est chargée.

Cette conclusion, je la discuterai dans la prochaine leçon, et je vous montrerai combien elle est fautive.

DOUZIÈME LEÇON

Méthode cutanée. — Bains.

Absorption cutanée (suite), explication des faits et des opinions contradictoires.
La peau absorbe dans certaines conditions : action des corps gras. — Substances volatiles. — Application de la loi de diffusion des gaz.
Procédés propres à favoriser l'absorption par la peau. — Spécialité de certaines régions.
Bains médicamenteux; leur valeur.

Messieurs,

M. Roussin[1] a démontré qu'en se plaçant dans les conditions favorables on n'a jamais l'absorption par la peau de l'iodure de potassium mis dans un bain. C'est-à-dire que si on a une peau parfaitement intacte, si on s'essuie bien, et surtout si on prend un bain ordinaire après le bain ioduré, il n'y a point d'iode dans les urines. Au contraire, il a démontré que quand on emploie une solution d'iodure de potassium au dixième, qu'on l'applique sur certaines régions du corps et qu'on la laisse sécher sur soi, ou bien quand on pulvérise de l'iodure de potassium, qu'on en saupoudre son gilet de flanelle, dans ces conditions-là on voit toujours de l'iode dans l'urine.

Comment donc expliquer ces faits si contradictoires? L'explication à mon avis est simple; voici ce qui se passe : lorsque vous avez badigeonné pour ainsi dire la superficie du corps, les régions axillaires, par exemple, avec une solution concentrée d'iodure de potassium, ou lorsque vous avez appliqué à la périphérie de la poudre d'iodure de potassium,

1. Roussin, *Double Empoisonnement par le vert de Schweinfurth, nouvelles expériences relatives à l'absorption cutanée* (*Ann. d'hyg.*, 1867, 2e série, tome XXVIII, p. 179).

vous ne le retrouvez plus au bout d'un certain temps. Savez-vous quelle couleur prend la pommade faite avec de l'axonge fraîche et de l'iodure de potassium? Cette pommade qui d'abord est blanche, devient peu à peu jaune, puis d'un brun rouge plus ou moins intense. Que se passe-t-il dans le cas où cette pommade finit par être brune et d'une odeur désagréable? Il s'est passé ceci : c'est que, si fraîche que fût l'axonge, elle a fini par rancir, et peu à peu les acides gras ont mis en liberté l'iode préalablement combiné avec le potassium. C'est de l'iode qui est mis en liberté, et il dénote sa présence par sa coloration et par son odeur. Quand vous mettez de l'iodure de potassium à la surface de la peau, le même phénomène se produit et de la même façon. Rappelez-vous en effet ce qu'est la sueur, un liquide acide contenant des acides gras volatils d'une certaine énergie, réagissant sur le papier de tournesol. Lorsque de l'iodure de potassium est en contact avec la peau, il est dédoublé et de l'iode est mis en liberté. Mais c'est une substance volatile et par conséquent on peut lui appliquer ce que nous disions au début de la précédente leçon, lorsqu'il s'agissait d'autres substances de même espèce que nous supposions pouvoir être absorbées par les voies respiratoires.

Nous disons donc : il est possible que l'iode mis en liberté sous l'influence des acides de la sueur soit absorbé par les voies respiratoires et non pas par la peau.

Ceci me conduit à vous dire que réellement l'iode à l'état métalloïdique peut être absorbé par la peau. Jusqu'à présent je n'ai fait que vous montrer des résultats négatifs, vous faire sentir que les conclusions antérieures étaient hâtives et fautives. Maintenant je vais vous démontrer que des substances sont absorbées par la peau.

L'iode nous fournit à cet effet le moyen le plus parfait de démonstration. Lorsque l'on applique du coton iodé et lorsque l'on enveloppe la région qu'il recouvre dans un appareil imperméable constitué par du taffetas gommé ou de la gutta-percha en couche mince, et enfin par une bande de flanelle pour maintenir le tout et empêcher la pénétration de l'air, on voit que de l'iode est absorbé et qu'il apparaît au bout d'un temps variable dans les urines.

Je dois avouer que lorsque j'ai fait ces premières expériences, d'abord avec de la teinture d'iode, j'ai été surtout frappé de la pénétration dans l'économie, de sa diffusion lorsque l'épithélium de la région me paraissait avoir subi une profonde altération et avoir été mortifié. Mais depuis, j'ai fait d'autres expériences, desquelles il résulte que deux cas peuvent se présenter. Celui auquel j'avais d'abord attaché de l'importance, et un autre qui est le suivant : on peut faire l'application autour de la main, l'entourer d'un manchon imperméable, et l'absorption s'effectue, bien que rien du côté de la face dorsale de la main, à plus forte raison du côté de la face palmaire ne révèle le lendemain l'existence d'une mortification de l'épithélium : et la preuve, c'est que vous n'avez pas de desquamation avec la teinture d'iode la plus concentrée. Il y a donc des cas dans lesquels l'absorption de l'iode s'effectue alors que l'épithélium est intact.

Il est très facile de démontrer la présence de l'iode, ou du moins d'une combinaison d'iode dans l'urine. Ce procédé très simple consiste à verser de l'acide nitrique du commerce, qui est toujours impur, le long des parois du verre où se trouve l'urine à expérimenter, et dans le fond de ce verre vous faites plonger un morceau de papier. Pourvu que ce soit de la cellulose très divisée (il n'est même pas nécessaire qu'il soit

amidonné) sous l'influence de l'acide, l'iode qui était combiné à l'état d'iodure est mis en liberté, et alors il bleuit le papier. Il est donc très simple aujourd'hui de démontrer que même sans altération de l'épithélium l'iode est absorbé par la peau.

Ce qui a lieu pour l'iode a lieu également pour toutes les substances volatiles, et vous voyez que nous arrivons ici à la confirmation de cette vue qui nous a été fournie par la considération des phénomènes physiologiques qui se passent du côté de la peau, et par laquelle j'avais débuté dans la dernière leçon.

La peau, vous disais-je, est le vicaire de l'appareil respiratoire, elle absorbe des gaz, de même elle absorbe des substances volatiles. On en a la démonstration presque rigoureuse, non pas aussi rigoureuse que celle que je viens d'exposer devant vous, relativement à l'iode, par ce que l'on ne s'est jamais mis à l'abri des causes d'erreur provenant de la possibilité de la volatilisation du mercure et de son absorption par les voies respiratoires. Néanmoins j'ai quelquefois fait faire des frictions mercurielles très efficaces, vous le savez, dans la paume des mains, en ayant soin de les envelopper d'un appareil imperméable, et j'ai obtenu des résultats positifs relativement à l'absorption. Mais il faudrait que l'on eût un plus grand nombre d'expériences, et vous comprenez qu'il y a bien peu de syphilitiques qui se prêteraient à ce traitement.

Néanmoins, je le répète, aujourd'hui il est parfaitement démontré, rigoureusement pour certains cas, d'une manière qui se rapproche de la rigueur scientifique pour d'autres, que les substances volatiles peuvent être absorbées par la peau. Par exemple, les acides formique et valérianique

peuvent être absorbés par les glandes sudoripares. L'ammoniaque est dans le même cas; il en est aussi de même pour les substances volatiles telles que le musc, le camphre, le castoréum et par conséquent toutes les substances qui renferment ces principes immédiats.

Il en est ainsi pour les alcaloïdes organiques doués de volatilité, tels que l'alcaloïde de la ciguë et généralement ceux de toutes les ombellifères vireuses, cicutine, conine, conicine. Il en est de même aussi pour la nicotine, l'atropine, la duboisine, alcaloïde nouveau découvert par Gerhart en Angleterre et en France par M. Petit.

La question est de savoir comment cette absorption peut se produire. Il y a longtemps déjà que j'en ai donné la théorie. Elle a été renouvelée depuis en Allemagne, j'allais dire de moi, mais non, j'aime mieux croire qu'elle a été réinventée.

Dès 1869, je publiais un article sur ce sujet et je montrais qu'il y avait à faire là une application de la loi de diffusion des gaz qui dit : Lorsqu'un gaz arrive dans un lieu confiné, il se diffuse dans toute l'étendue de l'atmosphère de ce lieu et en proportion égale partout. Cela explique comment des gaz venant du sang se diffusent dans l'atmosphère et comment des gaz atmosphériques se diffusent dans les conduits sudoripares et peuvent être absorbés par les glandes. C'est donc la théorie de la diffusion que j'ai appliquée à des gaz particuliers.

Newman, en 1871, a émis la même pensée et a expliqué par cette diffusion l'action des gaz. Vous voyez que j'étais dans le vrai, puisque cette vérité est vue sous le même aspect par deux hommes qui ne se sont pas entendus.

N'y a-t-il donc que les substances volatiles qui puissent

être absorbées? Je vous ai fait dans la première partie de l'étude de cette question, toutes les objections possibles aux expériences qui avaient été produites; mais néanmoins n'y a-t-il que des substances volatiles qui peuvent être absorbées par la peau?

Eh bien si, la peau peut absorber lorsque les substances actives sont en dissolution ou dans un mélange intime qui équivaut à la dissolution. Ainsi, le camphre n'est pas soluble dans l'eau, et cependant vous avez de l'eau camphrée, c'est-à-dire que vous avez de la vapeur de camphre dans une molécule de protoxyde d'hydrogène. Il y a aussi des substances qui ne sont pas non plus à proprement dire solubles dans les corps gras, mais qui s'y mêlent si bien qu'elles sont emportées par eux là où vont ces corps gras. C'est ce qui arrive pour un certain nombre de liniments.

Quand les matières actives sont en dissolution dans les corps gras, elles peuvent pénétrer au travers de l'épiderme, arriver au contact des éléments vasculaires superficiels du derme et être absorbées dans une proportion plus ou moins notable.

Vous n'avez, pour vous rendre compte du mécanisme de production de ce phénomène très intéressant, qu'à vous rappeler ce qui arrive pour les filtres qui sont préalablement trempés dans l'huile. Vous jetez sur un filtre huilé un mélange d'une solution aqueuse et d'un corps gras; la solution aqueuse reste, le corps gras filtre. C'est la même chose lorsque vous mettez un mélange d'une matière aqueuse et d'une substance grasse tenant en dissolution des principes actifs au contact de l'épiderme plus ou moins imprégné de matières grasse; la matière grasse passe au travers de ce filtre qui s'oppose au contraire à l'introduction de la substance en dissolution aqueuse.

Voilà le premier cas. Il y en a un autre; c'est lorsque cette barrière épidermique est ou amincie, ou bien modifiée dans sa constitution chimique de manière à être devenue perméable. Tout ceci trouve son application pratique immédiate : la barrière qui protège ainsi la superficie du corps peut être amincie par des frictions; aussi les frictions ont-elles été souvent conseillées comme un moyen de favoriser l'absorption des substances incorporées, comme l'on dit, aux matières grasses; par des frictions allant même jusqu'à l'abrasion de l'épithélium, car il y a des mains qui frottent à ce point. Alors l'absorption s'effectue par la couche superficielle du derme.

Mais il y a des moyens d'un autre ordre qui sont aussi de nature à diminuer l'épaisseur de l'obstacle. Par exemple, l'épiderme n'est pas constitué uniquement par des couches vivantes, il y a à sa superficie des couches anciennes, mortes, ou du moins en voie de séparation. Les alcalis sont un excellent moyen d'enlever cette couche qui s'émulsionne par les matières grasses du sebum; aussi conseille-t-on de laver avec du savon la place où l'on veut faire absorber.

On peut aussi rendre l'épiderme plus perméable en faisant agir de l'acide acétique sur la superficie du corps. L'acide acétique a, vous le savez, le pouvoir sinon de dissoudre, du moins de ramollir, et par conséquent de diminuer beaucoup les conditions d'imperméabilité des cellules épithéliales.

Cette action est tellement énergique qu'il y a des remèdes populaires pour faire tomber les oignons, les durillons et les cors, qui consistent dans l'emploi de l'acide acétique.

Il y a aussi d'autres moyens, ce sont les rubéfiants. Vous verrez souvent conseiller les rubéfiants pour favoriser l'ab-

sorption cutanée. Que produisent-ils? La peau rougit d'abord, les petits vaisseaux se dilatent, mais ce n'est pas le fait important. Après cette sorte d'inflammation artificielle, il y a une desquamation considérable de l'épithélium qui tombe quelquefois par larges lambeaux; en tous cas il se détache en écailles, et alors il reste une surface un peu rouge encore et en même temps une surface recouverte d'épithélium mince, pelure d'oignon et au travers duquel l'absorption s'effectue d'une manière active. Tels sont les moyens de diminuer la résistance de l'épiderme.

Il est encore d'autres manières de rendre perméable la couche épidermique : elles consistent à la débarrasser des matières qui la recouvrent. On emploie, à cet effet, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone; toutes les substances qui sont des dissolvants des corps gras peuvent être employées.

On peut ajouter à ces procédés la macération prolongée dans l'eau pure. Vous savez combien les bains de deux heures, par exemple, finissent par opacifier l'épiderme. Il est alors devenu plus perméable et il peut livrer passage à une petite proportion des substances tenues en dissolution aqueuse. Par conséquent ici, les principes seraient saufs, il y aurait triomphe pour ceux qui croient à la pénétration des solutions de substances actives dans l'eau.

Mais la pratique doit-elle profiter beaucoup de ce triomphe? Non, car il ne s'introduit ainsi que des quantités infinitésimales de substance active sur les effets de laquelle il n'y a pas lieu de compter.

En définitive, voici comment se résume toute cette discussion : les substances gazeuses ou volatiles sont éminemment absorbables par la peau, mais elles le sont d'autant mieux

qu'elles se présentent sous la forme plus décidément gazeuse ou sous la forme de substances volatilisées.

Au contraire, les substances qui sont simplement solubles dans certains véhicules ne traversent la peau qu'avec plus ou moins de difficultés.

Quand elles sont solubles dans les corps gras, elles peuvent arriver au contact du réseau superficiel et être absorbées, c'est le cas d'un certain nombre de topiques.

Quand elles sont en dissolution dans l'eau, l'absorption est presque impossible; elle s'effectue, en tout cas, avec une extrême lenteur. Il y a cependant une distinction à établir ici et déjà je l'ai fait.

Il y a des régions dans lesquelles l'épiderme ne présente pas les conditions qui mettent un obstacle presque absolu à l'absorption des substances: tel est l'épiderme des mains ou celui de la plante des pieds. Ici, pas de glandes sébacées, pas d'enduit gras; des conditions favorables à l'absorption; plus à l'absorption gazeuse qu'à l'absorption aqueuse, mais encore possibilité d'absorption aqueuse.

J'en dirai autant à peu près de certaines régions telles que les aines et les aisselles, qui ont été souvent choisies par les partisans de la méthode cutanée. Dans ces régions il n'y a pas les mêmes conditions que partout, c'est-à-dire qu'à la place des glandes sébacées il y a des glandes très bien décrites par Ch. Robin[1], glandes en grappes qui versent un produit qui n'est pas du tout du sébum. Par conséquent ces glandes ne donnent pas lieu à une lubrifaction de l'épiderme comparable à celle qu'on observe dans les autres régions. Là, en effet, l'absorption s'effectue d'une manière

1. Robin, *Dictionnaire de médecine*, 14e édition. Paris, 1878, p. 679, article GLANDE.

beaucoup plus active sur les substances tenues en dissolution dans l'eau.

Dans quel ordre faudrait-il échelonner les différentes substances qui peuvent être mises en contact avec la périphérie cutanée?

Les indications pratiques sont les suivantes : les solutions des principes actifs empruntés aux règnes minéral ou organique, les solutions faites à l'aide de l'eau ne doivent pas être confiées à l'absorption cutanée, à moins qu'elles ne renferment des substances très actives, telles que l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique; mais ici il y a une substance éminemment active au point de vue chimique, et ce ne sont pas là les conditions dans lesquelles, en général, les malades se trouvent placés.

Par conséquent, je le répète, hormis ces conditions, il ne faut pas confier à la peau l'absorption de substances en dissolution dans l'eau.

On peut cependant confier à la peau l'absorption des substances qui sont volatiles : par exemple il n'est pas rare qu'on applique à la périphérie du corps une solution de morphine, de nicotine; dans ces conditions il peut se faire une absorption, puisqu'il y a volatilisation de la substance organique; qu'elle passe par les voies respiratoires ou par les glandes sudoripares, elle peut pénétrer dans l'économie.

Il n'y a rien à attendre non plus de ces mille moyens employés qui sont censés avoir donné de bons résultats : ainsi cataplasmes plus ou moins chargés de substances narcotiques, lotions, fomentations, bains locaux, tout cela ne peut donner que des résultats à peu près négatifs, et j'en dirai presque autant des bains généraux. Et cela est important, parce que, à chaque instant, vous prescrivez des

bains avec arséniate ou carbonate de soude, ou bien des bains d'eaux minérales naturelles, toujours avec la pensée qu'une absorption plus ou moins active s'effectuera et que les principes actifs qui s'y trouvent vont produire leurs effets, comme si vous les aviez introduits par les voies digestives. Voilà l'erreur commune, erreur que tendraient à maintenir les expériences faites à Strasbourg et dans d'autres lieux. Je ne puis pas adhérer à cette manière de voir, et ici je me trouve d'accord avec des autorités nombreuses, et en particulier avec presque toute la Société d'hydrologie médicale, dans laquelle une commission a été nommée et qui est arrivée aux conclusions que je formule en ce moment : à savoir, que dans les bains il n'y a pas d'absorption, et qu'il est illusoire d'y compter. Aussi vous dirai-je avec Scoutetten qu'il ne faut point prescrire de bains arsenicaux avec la croyance que vous obtiendrez des résultats généraux, à moins, dois-je ajouter, que vous n'ayez affaire à des femmes ou à des sujets affectés de maladies cutanées plus ou moins intenses au point de vue anatomique, et ayant modifié une partie plus ou moins considérable de la périphérie, de manière à y rendre l'absorption possible.

Je m'explique. Vous avez par exemple un sujet affecté d'eczéma. Est-ce que sa peau est intacte? c'est comme s'il avait un vésicatoire. Dans ces conditions-là, il absorbera à merveille, et même défiez-vous, car si vous mettez des quantités trop considérables de principes actifs dans son bain, vous pourrez avoir des intoxications.

Vous pourrez aussi avoir des phénomènes d'absorption manifeste chez les femmes, et j'ajouterai tout de suite plutôt chez certaines femmes, celles qui ont des surfaces muqueuses considérables, des grandes et des petites lèvres très déve-

loppées. Cette surface n'est pas à dédaigner, elle est assez considérable pour pouvoir servir à absorber des principes actifs.

Il faut donc faire quelques petites réserves, relativement aux absorptions qui peuvent se faire, d'une façon normale chez les femmes et accidentelle chez les sujets affectés de maladies cutanées. Mais, pour en revenir aux bains arsenicaux, je tiens à vous dire que chez les sujets affectés de rhumatisme noueux, l'absorption ne s'effectue que par la peau plus ou moins dépourvue de son épiderme normal.

Quant aux substances dissoutes dans les corps gras, elles peuvent continuer à être employées, en ne comptant pas trop sur leur absorption et sur leur diffusion, et en ayant soin de favoriser cette absorption au moyen de frictions répétées, prolongées, rendant les couches profondes plus perméables aux substances actives. C'est là ce qui constitue une méthode que l'on a voulu substituer à toutes les autres.

A ces procédés mécaniques se joignent les sinapismes et tous les moyens de rubéfaction.

Quant aux gaz et aux principes volatils, je n'ai qu'à confirmer ce que je vous disais tout à l'heure, relativement à la facilité de leur absorption. C'est pour cela que de l'extrait de belladone appliqué sur le ventre a donné des effets très marqués sur les yeux, alors que rien ne pouvait faire supposer que la main du malade l'y eût transporté. Des compresses de chloroforme produisent aussi des effets, lorsqu'on les recouvre d'un tissu imperméable pour empêcher l'évaporation.

Elles ont non seulement un effet irritant, topiq
premier instant, mais une action consécutive éminer

calmante et qui indique que le chloroforme a pénétré dans la région, probablement par absorption.

C'est pour cela que vous pouvez conseiller des bains d'acide carbonique. Ainsi à Saint-Alban, à Kissingen ces bains exercent une influence marquée sur la périphérie cutanée. L'acide carbonique détermine d'abord un picotement très perceptible, puis une diminution de la sensibilité en rapport avec l'asphyxie locale.

C'est encore en raison de cette possibilité de l'absorption des substances volatiles et gazeuses, que nous utilisons si souvent les fumigations sèches, sulfureuses, arsenicales, mercurielles. Ces dernières ont repris dans ces derniers temps une importance qu'elles avaient perdue. Autrefois c'était un des moyens les plus employés contre les accidents syphilitiques secondaires, mais on y avait renoncé à cause de leurs difficultés. On y revient aujourd'hui. Elles ne deviendront certainement pas une méthode générale, mais il y a des circonstances dans lesquelles il est difficile d'employer la voie stomacale.

Vous trouvez des gens chez lesquels l'estomac est en révolte; d'autres qui ont de la diarrhée sitôt que vous leur donnez une pilule. Dans ces cas-là, même en associant le mercure aux aromatiques, on n'arrive pas à empêcher les accidents. Vous comprenez que les sujets étant déjà déglobulisés, il ne faut pas les laisser s'effondrer sous l'influence du remède. Dans ces conditions-là, les fumigations rendent de grands services. On faisait autrefois des fumigations de cinabre, on en fait aujourd'hui de calomel; je crois que ces deux moyens sont bons, même quand les lésions n'occupent pas la peau, à plus forte raison dans ce dernier cas. C'est pour cela que l'on est revenu aux frictions mercurielles qui

étaient la méthode exclusive d'un certain nombre de praticiens du siècle dernier. Elles rendent de grands services, épargnent les voies digestives, et produisent des effets d'une instantanéité et d'une intensité remarquables : il suffit quelquefois d'une friction pour déterminer des phénomènes d'hydrargyrisme et modifier la syphilis ; c'est, je le répète, un bon moyen qui revient de plus en plus en faveur. Cependant, celui-ci, pas plus que les autres, ne remplacera l'usage des préparations mercurielles.

Lorsque nous avons à faire pénétrer par la peau des substances qui ne sont pas gazeuses, ou bien qui sont gazeuses et qui cependant demandent elles-mêmes à rencontrer les pores de la peau largement béants, il faut user de certains artifices. Il faudra employer les moyens que j'ai signalés comme propres à diminuer l'imperméabilité de l'épiderme. On emploiera aussi les lavages avec des substances alcooliques.

En résumé, quels sont les inconvénients et les avantages de la méthode cutanée ? Les inconvénients sont ceux-ci : ce sont souvent des moyens difficiles à manier. Il est certainement plus commode de prendre une pilule qu'un bain ; de plus, quand on emploie des pommades, elles ont une odeur désagréable et sont grasses.

Mais les avantages sont souvent considérables, ce sont des moyens d'épargner les voies digestives, d'agir vite dans un certain nombre de cas et d'une manière sûre, ainsi que nous le voyons tous les jours dans la syphilis.

TREIZIÈME LEÇON

Méthode diadermique. — Méthode hypodermique.

Méthode dia-dermique. Historique. Marteau de Mayor. Vésicatoire ammoniacal. Précautions à prendre. Ses avantages ; ses inconvénients.
Méthode entodermique. Historique. Le réveilleur de la vie.
Méthode hypodermique. Historique.

MESSIEURS,

J'arrive enfin à la méthode que j'ai appelée diadermique ou endermique. C'est la méthode d'introduction par la peau tout entière, privée seulement de son épiderme. Les faits de cet ordre ont été observés d'une manière constante depuis bien longtemps, je ne dis pas de tout temps, car le vésicatoire n'était pas connu d'Hippocrate ni de ses successeurs immédiats. Depuis que l'on fait des vésicatoires, et que l'on a vu les effets du cantharidisme vésical, on sait qu'il peut y avoir une absorption sous l'épiderme ; puisque c'est la sérosité qui s'est chargée de la cantharidine et qui, absorbée ensuite par la surface du derme mis à nu, va porter dans l'économie le principe actif de la cantharide et déterminer du côté des reins les effets très fâcheux et souvent graves que vous connaissez, la néphrite et l'hématurie.

Ainsi ces faits auraient pu être observés de longue date. Mais en réalité l'idée de systématiser l'emploi de cette voie d'absorption revient aux docteurs Lambert et Lesueur, qui s'étant réunis pour produire cette nouvelle méthode, ont fourni leur premier travail en 1823 (Lesueur). La méthode endermique prit son nom et tout son développement dans le travail du docteur Lambert en 1828. En 1830, Gérard de Philadelphie, qui a publié un travail relatant des expériences

faites sur les principales substances usitées alors : opium, belladone, ciguë, noix vomique et un grand nombre d'autres substances sous forme extractive, ou de solutions concentrées qu'il appliquait à la surface du derme mis à nu, a eu l'occasion d'observer des effets physiologiques et thérapeutiques considérables. Mais il faut arriver en 1833, c'est-à-dire au travail de Trousseau et Bonnet sur l'endermie pour voir cette méthode vulgarisée. Ce travail porte sur des faits où on a utilisé la morphine. A partir de ce moment la méthode se répandit et prit une grande importance dans la thérapeutique. Je me rappelle un moment où les vésicatoires saupoudrés de morphine étaient aussi usités que les injections hypodermiques de substances actives le sont aujourd'hui.

Quel est le mode opératoire pour obtenir l'absorption par la voie endermique proprement dite? Il faut priver la peau de son épiderme. On n'emploiera pas pour cela des moyens lents tels que les frictions, mais un vésicatoire proprement dit. Et même l'on cherchera des moyens presque extemporanés, parce que le médecin eût appliqué lui-même le remède. On emploie donc des moyens très actifs pour produire la vésication; à la rigueur on peut employer les cantharides quand il n'est pas nécessaire d'agir sur-le-champ, mais le plus souvent on se sert de l'ammoniaque ou du marteau de Mayor trempé dans l'eau bouillante. Le marteau de Mayor, très usité autrefois, était à une température inférieure à 100° et ne donnait pas lieu alors à une escarrification, mais simplement à la formation d'une ampoule. Ce procédé avait quelque chose d'un appareil un peu barbare. Il est évident que le vésicatoire ammoniacal lui est préférable à tous égards.

Comment prépare-t-on le vésicatoire ammoniacal? car,

quoiqu'il y ait une certaine déchéance dans cette méthode, il ne faut pas croire qu'il faille y renoncer complètement; c'est pour cela que je dois vous en parler un peu. On fait ce vésicatoire avec ce que l'on appelle la pommade de Gondret (axonge, suif tenant en dissolution des proportions variées d'alcali volatil à un degré de concentration considérable), ou bien, comme on l'a conseillé, en faisant sur la région des applications d'un tampon de flanelle trempé dans de l'ammoniaque très énergique. Ce sont là des procédés inconstants. J'ai obtenu bien souvent d'excellents résultats avec la pommade de Gondret, soit d'été, soit d'hiver (car il y en a deux), mais elle demande à être très bien préparée, et quand l'alcali n'est pas très puissant, souvent elle est infidèle. C'est donc à d'autres procédés qu'il faut avoir recours. On peut employer ici une rondelle d'agaric trempée dans de l'ammoniaque concentrée, qu'on recouvre soit d'un verre de montre, soit d'autre chose qui puisse isoler la région qu'on veut vésiquer. Il y a encore un autre procédé très simple conseillé par Trousseau : il consiste dans l'emploi d'un dé à coudre dans lequel on met de la ouate que l'on imbibe d'ammoniaque. Mais ici, il faut que vous sachiez qu'il est difficile d'imbiber cette ouate. Elle présente une résistance extrême à se laisser imbiber par les substances aqueuses. Elle est recouverte d'une sorte d'enduit qui la fait résister à l'imprégnation, il faut donc commencer par la laver, comme l'a conseillé Guyon, dans de l'eau chaude ou simplement l'imprégner d'une très minime quantité de glycérine. Le coton glycériné, comme je l'ai montré autrefois, s'imbibe admirablement aussi bien d'ammoniaque en dissolution aqueuse que d'un liquide quelconque. Alors on applique le dé renfermant cette ammoniaque ainsi retenue par le coton sur la région

qu'il s'agit de vésiquer. Quel est le délai nécessaire pour obtenir le vésicatoire? trois, quatre, cinq minutes ou plus, quelquefois il faut un quart d'heure. Cela varie suivant la finesse de la peau, suivant la région sur laquelle se fait l'application. Ce délai de trois, quatre, cinq minutes est maximum dans la plupart des régions, quand vous avez affaire à de l'ammoniaque de bonne qualité. Il paraîtra court à ceux qui n'observent pas de très près. En suivant les conseils des auteurs de la méthode, il faut plus que cela. Mais non seulement ce n'est pas utile, mais cela est nuisible. Il faut suivre le précepte de Trousseau, c'est-à-dire qu'au bout de trois minutes il faut enlever l'appareil. Il ne faut pas s'attendre à trouver alors une ampoule faite, mais on observe que l'épiderme est un peu plus opaque que dans les régions voisines et, quand on y regarde de près, qu'il a perdu son aspect lisse et poli. Il est devenu un peu ridé. Dans ces conditions, l'opération est terminée, vous n'avez pas besoin de laisser davantage la substance appliquée sur la peau. L'épiderme est détaché; cela suffit, et non seulement cela suffit, mais c'est mieux. Si vous avez affaire à de l'ammoniaque très énergique, vous pourriez obtenir, en maintenant l'appareil, une escarrification qui serait exclusive de l'absorption, car celle-ci se fait en sens inverse de l'exhalation.

Là où il y a une hypercrinie, l'absorption est à peu près nulle. Par conséquent, si vous donniez lieu à un travail inflammatoire excessif, ce serait vous mettre dans de détestables conditions pour obtenir l'absorption. Ce que je vous dis là des petits vésicatoires se réalise sur une grande échelle pour les grands.

Je n'oublierai de ma vie un pauvre diable qu'on apporta à l'hôpital, affecté de choléra; il n'allait pas trop mal, mais

il succomba à un vésicatoire ammoniacal de $0^m,25$ de diamètre appliqué en ville. L'escarrification avait compris non seulement l'épaisseur de la peau, mais les muscles sous-jacents. Vous le voyez, il y a des inconvénients et même quelque chose de plus à employer l'ammoniaque sur une grande surface. Il faut donc retirer l'appareil au bout de trois, quatre, cinq minutes tout au plus, et vous observez alors si l'épiderme a pris l'aspect ridé. S'il en est ainsi, vous le détachez, car il est mobile. Vous avez alors le derme à nu, semé d'une foule de petites saillies qui se composent de papilles, des bulbes pileux et des glandes sébacées. Cette surface, d'un rose plus ou moins vif, se met à fournir immédiatement une grande quantité de sérosité.

Si vous êtes très pressé, si vous appliquez la poudre de morphine sur cette surface en train de sécréter, vous n'aurez absolument rien fait pour votre malade, parce que la quantité de sérosité qui arrive incessamment finit par entraîner la totalité de la substance active.

Il faut donc attendre, et enfin quand on voit que la surface, simplement humide, ne fournit plus cette sorte de rosée, alors vous êtes en droit d'appliquer la substance. Vous la couvrez par une rondelle de tissu imperméable et vous maintenez le tout avec des bandelettes de diachylon. Voilà le premier pansement fait.

Il y a aujourd'hui un procédé que l'on pourrait mettre en usage; nous avons maintenant du collodion cantharidal très bien fait par un pharmacien de Lyon. Il ne donne la vésication qu'en quelques heures, mais il a l'avantage de constituer à lui-même son pansement. On n'a besoin de rien pour le protéger. Vous comprenez tout de suite les bonnes conditions que nous offre ce vésicatoire dans la question qui nous occupe.

Vous en feriez un grand comme une pièce de vingt francs, et après avoir vidé l'ampoule, vous la rempliriez, par une sorte d'inoculation, de la substance active qui se trouverait protégée par la petite carapace constituée par le collodion, puis tout serait dit, vous n'auriez pas d'autre pansement à faire, et vous pourriez y recourir à plusieurs reprises, attendu que sous cette calotte de collodion, la cicatrisation semble se faire plus lentement qu'au milieu de l'air ambiant.

Maintenant, quelles sont les précautions à prendre pour assurer l'absorption après cette première opération ? Il faut les connaître, attendu que c'est un moyen ou parfait ou nul, suivant la manière dont on l'emploie.

Quand vous faites le pansement pour la seconde fois, vous voyez en général que la surface est devenue grisâtre au lieu d'être rosée. Allez-vous replacer dessus de la substance active ? Non, car elle ne serait pas absorbée. Il faut avoir soin de l'enlever. Quelles substances emploie-t-on ? Elles varient suivant le but qu'on se propose. Mais en général, quand il s'agit d'obtenir, par une si petite surface, l'absorption d'une suffisante quantité d'un principe actif, on s'adresse naturellement à ce qu'on appelle des alcaloïdes. A la rigueur, quand on n'a pas d'alcaloïde — et aujourd'hui encore il y a des plantes qui ne nous ont pas fourni le leur — on a quelque chose de très impur qui a l'aspect d'une mélasse, mais qui possède une certaine activité. On peut à la rigueur employer ces substances actives qui n'ont pas toute la pureté désirable, mais dont l'intensité d'action nous est connue.

Quels sont les avantages et les inconvénients de cette méthode ? Autrefois on n'y voyait que des avantages. Il y a cependant quelques petits inconvénients.

Elle a l'avantage d'épargner l'estomac. Si on épargne

l'estomac, on se met à l'abri des révoltes de sa part. Si on empêche cette rébellion, qui se traduit par des vomissements, on ne s'expose pas à la perte de la substance active.

Lorsque par la méthode endermique, vous vous apercevez que vous avez dépassé le but et que vous produisez des effets trop considérables, vous avez la ressource de diminuer l'absorption, et même d'enlever une partie de la substance qui n'a pas encore servi. C'est-à-dire que vous pouvez pratiquer le lavage de la région et vous opposer ainsi à la pénétration ultérieure d'une proportion nouvelle de la substance trop active et qui aurait donné lieu à des phénomènes d'intoxication; et vous allez voir qu'il n'est pas inutile d'avoir ce moyen d'enrayer les accidents.

Un autre avantage de la méthode, c'est la rapidité d'action — je compare cette méthode à la voie stomacale, — c'est l'intensité d'action beaucoup plus grande. Je reviens constamment sur ce fait, parce qu'il est des plus importants en pratique. Lorsque vous introduisez quelque chose dans l'estomac, il se met en devoir de tout digérer, c'est-à-dire de tout transformer, et il en résulte que les médicaments donnés par l'estomac ne produisent des effets que comme le tiers, le cinquième de la masse introduite. Par conséquent si vous introduisez 0gr,01 de substance par la voie endermique, vous aurez des effets plus considérables qu'avec la même quantité par la voie stomacale, et cependant, 0gr,01 par la voie stomacale est une dose notable, c'est la dose moyenne par laquelle on procède. C'est à peu près ce qu'il y a de principe actif dans une cuillerée de sirop de morphine. Par conséquent vous voyez que c'est une bonne dose, qui peut être un peu forte par la voie endermique.

Je vis un jour une dame très fort affectée d'une névralgie

iléo-lombaire. Je conseillai un petit vésicatoire saupoudré de morphine, laquelle fut prise à la pharmacie Mialhe. Elle fit une première application de $0^{gr},01$ le matin, puis une autre à la fin de la journée. Le lendemain matin, vingt-quatre ou vingt-six heures après la première application, elle remit encore un autre centigramme, les deux premières doses étant séparées par une longueur de temps considérable. A peine y avait-il une demi-heure que ce nouveau centigramme était appliqué, qu'elle fut en proie à une intoxication des plus graves et qu'elle fut, en un moment, moribonde. J'arrivai quelques moments après, pour la trouver dans un état très alarmant : offrant une pâleur mortelle, des pupilles extrêmement étroites, dans un état de somnolence qui était du coma et vomissant tout ce qu'on lui donnait. Avec cela un pouls misérable. Je crus qu'elle allait mourir; elle en revint cependant.

Vous comprenez qu'il était important de ne pas laisser l'absorption continuer : après l'avoir flagellée et lui avoir administré du café, je m'empressai de laver le petit vésicatoire à la surface duquel il y avait encore de la morphine.

Vous voyez que ce que je vous disais tout à l'heure a son importance : pouvoir arrêter dans une certaine mesure l'action de la substance, c'est là un avantage.

J'ai à vous signaler un inconvénient, c'est cette grande intensité d'action. Mais en voici d'autres petits qui n'ont de valeur qu'auprès des sujets pusillanimes. Par exemple, toutes les applications sur le derme mis à nu sont douloureuses : que vous appliquiez les choses les plus calmantes ou les plus irritantes, au premier abord c'est tout un.

Le malade accuse toujours une grande douleur. Ainsi si vous mettez de la morphine sur un vésicatoire, le malade —

les femmes sont plus courageuses — le plus énergique se mettra à hurler. A plus forte raison quand il s'agit d'autres substances. Le derme n'est pas fait pour les substances irritantes, tandis que l'estomac est très tolérant, habitué qu'il est à recevoir un peu de tout. Il y a des substances qui, introduites dans l'estomac, produisent à peine une petite sensation de picotement, et qui jetées sur le derme dénudé y produisent une douleur cuisante, et de plus une sécrétion exagérée. Ainsi la digitaline à la surface du derme peut aller jusqu'à produire de petites escarres. Vous voyez donc qu'il y a quelques petits inconvénients.

Il y a aussi des conditions dans lesquelles l'absorption peut faire défaut, c'est quand, l'application étant faite trop rapidement, il y a encore des sécrétions qui entraînent la substance active.

Au point de vue de la comparaison à établir entre les méthodes hypodermique et endermique, voici ce que nous devons dire : le petit avantage que présente la méthode endermique, c'est de ne pas exiger une grande habileté de la part de la personne qui la manie.

A la rigueur, ce peut être un membre de la famille qui applique la poudre. Au contraire quand il s'agit d'injections, il faut des gens qui soient un peu habiles, initiés aux pratiques de l'art, ou bien des gens qui aient un certain courage et qui se fassent eux-mêmes les injections hypodermiques. Cela ne se rencontre pas toujours, et par conséquent la méthode hypodermique exige à peu près toujours l'intervention du médecin. Or, vous comprenez qu'il ne peut pas toujours être présent; c'est là un petit inconvénient pour la méthode hypodermique. C'est à peu près tout ce qu'on peut dire en faveur de la méthode endermique, comparée à elle.

J'arrive à une autre division des voies d'introduction, c'est ce qu'on peut appeler *méthode entodermique*. Cette méthode qui n'est guère usitée d'une manière systématique, peut cependant être employée dans un certain nombre de cas. Elle a été inaugurée par Lafargue, de Saint-Émilion, en 1836, qui s'est inspiré de la pratique de la vaccination.

Il s'était dit : de même qu'avec la lancette on introduit du virus vaccin, de même on pourrait introduire des substances médicamenteuses.

Il faut dire qu'il n'était pas le premier, car un certain nombre de siècles avant lui, Aetius avait recommandé d'introduire sous la peau, à l'aide d'instruments tranchants, des substances très actives. Au point de vue thérapeutique, par conséquent, l'idée était vieille. Voici comme procédait Lafargue : il se servait d'une lancette, à l'extrémité de laquelle il avait déposé la substance active, mais réduite en bouillie, c'est-à-dire cimentée par une solution gommeuse ou par de l'eau. Il plongeait la lancette dans l'intérieur de la région sur laquelle il voulait agir.

Il y avait aussi une modification de ce procédé qui consistait bien à introduire cette même bouillie dans l'épaisseur du derme, mais encore à mettre sous un verre de montre une solution concentrée de la substance active.

En réalité il y avait deux moyens d'introduire la substance.

Les produits qu'on inoculait étaient aussi en général des alcaloïdes, car, déjà, on connaissait la quinine, la morphine, l'atropine. Ces substances étaient celles dont l'usage était le plus recommandé.

Mais ce n'était pas uniquement pour produire des effets généralisés que ces sortes d'inoculation avaient été mises en usage. Elles ont été employées aussi en vue de produire

tantôt la révulsion, tantôt même l'ulcération et la destruction de parties plus ou moins altérées. Ainsi, par exemple les nævi vasculaires qui sont si fréquents dans la jeunesse, qui souvent s'effacent, et qui aussi souvent grandissent (faisant le désespoir de celui qui les porte et de ses parents) ont fait s'ingénier les médecins pour les faire disparaître. Sans doute on peut employer les caustiques, mais ils sont désagréables; aussi a-t-on essayé de moyens plus inoffensifs et moins inquiétants en apparence; on a eu recours à la vaccination. C'est ce que faisait Lafargue; seulement, au lieu de vacciner superficiellement, on plongeait la lancette chargée de vaccin dans l'épaisseur du tissu artériel ou veineux.

On a aussi introduit des substances inertes qui développaient un travail inflammatoire. On a même mis dans ces mêmes tumeurs de l'huile de croton.

Toutes ces substances produisent dans les tumeurs une inflammation ou spécifique ou vulgaire, après laquelle vient une ciatrice qui prend la place du nævus.

Lafargue a, vous dis-je, eu l'idée d'employer l'huile de croton comme moyen de révulsion énergique. Cette huile, appliquée sur la peau, détermine une irritation assez vive et produit de grands effets. Il a pensé que son inoculation déterminerait des effets plus intenses et par conséquent amènerait une sédation encore plus considérable.

Cette idée a été reprise par un vétérinaire de la Westphalie. Il a fait de ce procédé quelque chose qu'il applique à tous les cas, et il a imaginé même un instrument qu'il appelle le *réveilleur de la vie.*

Cet instrument se compose d'un tube contenant un ressort à boudin, qui entoure une tige supportant des aiguilles fichées dans une petite masse de plomb. On tire sur la tige

après avoir appliqué l'appareil sur la peau, puis on la lâche. L'espèce de brosse constituée par les aiguilles, pénètre dans la peau, et comme ces aiguilles sont chargées d'huile de croton, elles représentent autant de petites inoculations faites avec la lancette. De cette façon, l'huile de croton est portée à une profondeur considérable et excite une irritation très vive. Mais faut-il élever ce procédé à la hauteur d'une doctrine comme on le fait en Allemagne? Non.

J'arrive à la *méthode hypodermique*, c'est-à-dire à l'une des plus grandes conquêtes de la thérapeutique moderne. C'est le moyen le plus parfait d'assurer les effets des médicaments et de les mesurer. C'est donc la voie la meilleure au point de vue pratique et aussi au point de vue de l'interprétation des phénomènes, attendu qu'il n'y a rien de plus important, quand on veut tirer des conclusions, que d'être sûr de ce que l'on a fait. Or, avec les voies stomacale, endermique, respiratoire, nous n'avons jamais la certitude d'avoir introduit tout ce que nous voulions introduire, et par conséquent nous ne pouvons mesurer les phénomènes à leur cause. Or, avec la méthode hypodermique, nous avons tous ces droits, parce que nous sommes sûrs de ce que nous introduisons; les résultats doivent être proportionnés à ce que nous avons introduit, parce que rien ne se perd et qu'il n'y a pas de causes de destruction. Nous avons là des éléments de conviction qui n'existent dans aucune autre méthode, ce qui vous donne la mesure de son importance.

Vous la croyez probablement très récente? Eh bien, à ma connaissance, la première idée de la méthode hypodermique est venue à Fourcroy, à l'illustre chimiste qui a tant fait pour la science médicale!

En 1785, il dit quelque part : Pourquoi n'introduit-on pas

sous la peau, dans le tissu lamellaire (il a changé de nom) des substances actives qui trouveraient là les conditions de l'absorption intégrale et qui détermineraient alors d'une façon plus sûre tous les effets dont elles sont capables. Et alors il s'appuyait sur des expériences déjà faites de son vivant et dans lesquelles on avait introduit chez les animaux tantôt de l'eau tiède, tantôt des vomitifs et des purgatifs qui avaient été suivis dans certains cas de leurs effets. Seulement, ce qui fit que l'idée de Fourcroy n'eut pas un grand effet, c'est que de son vivant, et plus tard, on eut une peur épouvantable de l'introduction des substances actives dans le système circulatoire.

Quelques faits avaient donné cette inquiétude : je ne dis pas qu'elle soit vaine, mais cet accident n'arrive qu'une fois sur des milliers d'injections et par conséquent il ne doit pas nous détourner de l'emploi d'un moyen qui est le meilleur de tous ; d'autant qu'il y a quelques précautions à prendre avec lesquelles on évite l'introduction des substances dans le système veineux. Il y a, du reste, déjà longtemps que des substances médicamenteuses ont été introduites dans le tissu cellulaire sous-cutané, seulement d'une manière différente de celle d'aujourd'hui.

Il y avait deux procédés qui étaient surtout employés par les vétérinaires : on faisait une boutonnière à la peau, dans laquelle on introduisait l'instrument tranchant et on coupait les lamelles du tissu cellulaire. Quand on avait ainsi créé une cavité artificielle, on y introduisait des substances actives.

Langenbeck a eu l'idée de modifier le procédé de Lafargue, en proposant de pousser l'introduction de la lancette jusqu'au-dessous du derme. Alors, en retournant un

peu l'instrument dans la plaie et en laissant glisser la substance, on arrivait ainsi à la faire parvenir jusque dans les éléments de la couche sous-cutanée.

Voilà les deux procédés proposés; on peut en rapprocher deux autres.

Celui de Trousseau, que je lui ai vu bien souvent employer, et qui a donné quelques résultats favorables. Il avait souvent épuisé tous les moyens de calmer la sciatique et il en était arrivé un jour à imaginer d'introduire au voisinage du point d'émergence du sciatique, des substances calmantes. Pour cela, il faisait une incision assez large de 0^{m},01 à 0^{m},015, et il la poursuivait au travers de toute l'épaisseur de la peau jusqu'au fascia superficialis profond. Il mettait là une grosse pilule qui renfermait, entre autres choses, 0^{gr},10 d'extrait de belladone, et autant d'opium. Dans cette profondeur, la dissolution se faisait lentement, il y avait là une source constante de principe narcotique, et dans un certain nombre de cas il a vu se calmer des sciatiques rebelles.

Il employait aussi un autre procédé qu'on appelle *inoculation par enchevillement :* après avoir fait une piqûre avec la lancette, il poursuivait la section de la peau et introduisait dans la galerie qu'il avait formée une sorte de trochisque (semblable aux suppositoires du rectum) qui contenait une certaine proportion de principe actif. Cela formait une espèce de cheville.

Tous ces procédés sont barbares, nous en avons maintenant un autre très élégant et bien meilleur.

QUATORZIÈME LEÇON

Injections hypodermiques.

Historique (suite). Substances qu'on peut injecter.
Des seringues à injection.
Alcaloïdes et glycosides, curare, sels minéraux, substances nutritives, sérum du sang, peptones.
Conditions physiques de l'injection, solubilité, eau, alcool, glycérine.
Conditions chimiques de l'injection : rôle des acides, solubilité plus grande des sels, exceptions.
Rôle des alcalins, correctifs, albumine, acide bromhydrique.
Du titre des solutions, injections au cinquième : ergotine, quinine, quinoïdine. Injections au dixième : curare, conine, conicine. Injections au cinquantième : morphine, vératrine, strychnine. Injections au cinq-centième : atropine, duboisine, daturine, nicotine, ésérine, aconitine.

MESSIEURS,

Je dois vous parler de l'ère pour ainsi dire moderne de la méthode hypodermique. Elle commence à cette date de 1845-46 où Pravaz, de Lyon, imagina d'introduire dans les anévrismes une solution plus ou moins concentrée de perchlorure de fer, de manière à provoquer la coagulation du sang et à guérir par là la tumeur.

Il est vrai qu'en 1844 il paraît avoir été fait à Dublin une tentative de ce genre, c'est-à-dire qu'on avait essayé d'introduire sous la peau une substance médicamenteuse.

Mais ce ne fut véritablement qu'en 1853 que fut créée la véritable méthode hypodermique. Elle est due à Wood ; non pas à celui de Philadelphie, qui est l'auteur d'un des meilleurs traités de thérapeutique — mais à Alexander Wood d'Edimbourg.

Il imagina de se servir de la seringue de Pravaz, pour in-

troduire sous la peau des substances actives. Naturellement, il débuta par la morphine et fut suivi dans cette voie par un certain nombre d'hommes, amateurs du progrès, entre autres par Ch. Hunter. En France, ce furent Béhier et Courty qui furent les premiers initiateurs de la méthode. En Allemagne, ce fut de Græfe. Voilà quels ont été les premiers propagateurs de la méthode nouvelle sur le continent. Aujourd'hui cette méthode est partout pratiquée. Elle tend à se répandre de plus en plus, et on peut dire que toutes les fois que l'on trouvera l'occasion d'utiliser sous cette forme les substances médicamenteuses, on ne devra pas manquer de la saisir.

Aussi, dès aujourd'hui peut-on faire une longue liste des substances que l'on emploie : la morphine, c'est par elle qu'a commencé Alex. Wood ; l'atropine, qui est constamment employée comme adjuvant de la morphine pour déterminer des phénomènes de stupeur, ou bien comme antagoniste de cette substance ; l'aconitine, que j'ai moi-même le premier employée, d'abord celle de Hottot, puis celle plus pure de Duquesnel ; la quinine a été de longue date employée sous la peau, et elle a rendu ainsi des services, bien qu'il y ait beaucoup d'inconvénients à l'employer de cette façon ; puis, et cette fois sans inconvénient, le bromhydrate de quinine et de cinchonidine ; puis le curare, que Vella de Turin employa à la suite de Claude Bernard[1]. J'ai moi-même employé la picrotoxine, puis la digitaline. L'ergotine a été récemment employée en injections, comme je l'avais fait dès 1874 contre une affection du système veineux due à une oblitération de la veine cave inférieure. Aujourd'hui on peut employer non

1. Cl. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857. — *La Science expérimentale*, 2e édition. Paris, 1878.

seulement l'ergotine de Bonjean, mais aussi l'ergotinine; le mercure. Il y a quelques années on ne demandait qu'à l'introduire sous la peau. Enfin, dans ces derniers temps, on a injecté l'éther, le chloroforme, l'émétine, et moi-même j'ai fait ces injections à la suite des expériences du docteur d'Ornellas sur les animaux. Je ne vous parlerai pas du tartre stibié ni de l'huile de croton dont il a été récemment question. Mais vous le voyez, voilà un grand nombre de substances utilisées aujourd'hui. Je le répète, là est le progrès, et plus on avancera, plus on emploiera cette méthode, surtout dans les établissements nosocomiaux, où les doses peuvent être répétées beaucoup plus facilement que dans une clientèle privée, qui est forcément disséminée.

Vous avez là une indication générale de la multiplicité des circonstances dans lesquelles on peut utiliser la méthode. Voyons de quoi elle se compose. Nous aurons à nous occuper d'abord des instruments.

Je vous ai dit qu'ils consistaient en une seringue. Seulement on lui a donné plusieurs formes. Dans le commencement, on avait une telle peur de donner des doses trop fortes, qu'on avait imaginé une seringue, dont la tige du piston portait une vis sans fin s'engageant dans un pas de vis présenté par l'obturateur du cylindre de verre. On faisait un demi-tour pour une goutte et autant de demi-tours que l'on voulait introduire de gouttes de la solution active sous la peau.

Mais vous comprenez que c'était là un procédé défectueux. Pour ma part, je ne l'ai jamais employé; je n'ai jamais voulu avoir de seringue pareille. Bien qu'à une certaine époque, en Angleterre et ailleurs, on n'usât que de cette forme, je demandai à Luër de me faire une seringue ordinaire, manœu-

vrant par la pression. Il mit seulement une sorte de curseur sur une tige graduée, d'où il résulte qu'en mettant le curseur sur une division quelconque on peut ainsi arrêter l'introduction du remède au moment décidé d'avance. Je le répète, cette manière de faire est préférable.

Lorsque vous voulez introduire un liquide actif par le mécanisme du pas de vis tournant, il vous arrive de ne plus savoir si vous avez fait des demi-tours ou des tours entiers. J'ai vu ceux qui s'en servaient se demander à un certain moment : Sont-ce des demi-gouttes ou des gouttes entières que j'ai injectées? Aussi à chaque instant y avait-il des erreurs commises. Et de plus, quand vous êtes obligé de tenir votre seringue et de tourner le pas de vis, vous lâchez la peau, quelquefois l'aiguille sort ou bien le liquide s'échappe; il en résulte des difficultés de toutes sortes.

Au contraire, lorsqu'on tient sa seringue de la main droite entre le pouce et le médius, en même temps qu'on appuie sur le piston avec l'index, on a une main libre pour maintenir le pli de la peau et l'on n'a pas à s'occuper de savoir si on donnera trop ou trop peu de substance active. C'est évidemment le meilleur procédé, et aujourd'hui il n'est plus personne qui se serve de l'ancienne seringue. Toutes sont conçues dans le même esprit et répondent aux indications de commodité et de rapidité que je viens d'indiquer.

Quelles sont, maintenant, les substances employées et sous quelle forme le sont-elles? Elles se catégorisent de la manière suivante : la plupart sont des alcaloïdes, et on peut dire d'une manière générale que les substances qu'on doit employer sont les principes actifs les plus purs des médicaments que nous utilisons, les quintessences de Paracelse. Ce sont des principes immédiats actifs qui se partagent en deux

catégories principales: les alcaloïdes d'un côté, et les glucosides de l'autre. Mais ce sont presque toujours des alcaloïdes, y compris même le curare, car malgré les doutes qui ont plané sur sa composition, ce qui agit surtout dans cette substance que je crois dérivée de la strychnine, c'est le méthyle et l'éthyle-strychnine : car les effets du méthyle et de l'éthyle-strychnine sont tellement semblables à ceux du curare qu'on peut les considérer comme identiques, quant aux effets, avec le curare et la curarine.

Quelquefois on injecte des sels minéraux; je ne vous parlerai pas de l'émétine, puisque je vous ai dit tout à l'heure que ce n'était pas un véritable agent de la méthode hypodermique, et qu'elle ne pouvait être employée qu'à titre d'irritant et d'escarrificateur profond, c'est-à-dire entrer dans la méthode préconisée par Luton[1].

Mais nous avons tous les sels de mercure qui ont été très fréquemment employés et qui le sont encore par un certain nombre de praticiens. Nous avons aussi les liquides éthérés, tels que l'éther lui-même et le chloroforme, dont l'introduction dans la méthode n'est pas ancienne. Nous avons aussi l'huile de croton, que je ne fais que mentionner et qui ne doit pas être employée. Nous avons également les liquides alimentaires.

Ainsi on a proposé, dans un certain nombre de cas où l'estomac ne pouvait pas suffire au travail digestif ou bien dans le cas de rétrécissements de l'œsophage et aussi dans une foule d'autres circonstances, d'introduire sous la peau des substances nutritives. Assurément ce ne serait pas là un moyen d'entretenir les forces, la nutrition et la vie, mais cela

1. Luton, *Traité des injections sous-cutanées*. Paris, 1875.

permettrait au moins de retarder l'issue funeste. On peut introduire à cet effet différentes substances, par exemple du *bouillon*, à condition qu'il soit dégraissé. Mais tout de suite je vous fais une déclaration, c'est que le bouillon est un aliment très illusoire ; c'est plutôt un condiment que l'on a nommé à tort peptogène. C'est un moyen d'exciter l'estomac.

On peut aussi injecter du sérum du sang, du lait.

On pourrait aussi injecter des peptones, c'est-à-dire des substances obtenues à l'aide de la pepsine exerçant son action tantôt sur la matière fibrineuse du sang, tantôt sur l'albumine ou bien sur la matière azotée des muscles. Mais il faudrait que ces peptones fussent débarrassés d'un excès de pepsine, ferment qui exercerait son action tout aussi bien sur le tissu cellulaire que sur les substances livrées à sa digestion. En somme, il n'y a pas grand fond à faire, malgré qu'on en ait dit, sur les injections hypodermiques de matières alimentaires.

Voyons maintenant à quel état ces différentes substances peuvent être employées. Il est clair que les substances liquides peuvent être introduites sous la peau. C'est ce qui a été fait avec l'éther et le chloroforme. Ce ne sont pas là des expériences bien réussies, mais dans un certain nombre de cas, on pourrait cependant obtenir quelque sédation dans les névralgies et dans les douleurs en général.

Mais les substances solides demandent à être dissoutes, et leur solution doit autant que possible s'effectuer par l'eau. La plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau, mais malheureusement ils le sont quelquefois trop peu, et il faut ajouter à l'eau des substances qui sont des dissolvants plus énergiques. Je vous en citerai seulement quelques-unes. L'alcool a été souvent employé. Le chloroforme a été con-

seillé, mais il présente l'inconvénient d'être irritant, cependant les dernières expériences doivent inspirer moins d'inquiétude. On a employé la glycérine ; on s'en est servi pour diviser le calomel et permettre son introduction à l'aide de la seringue de Pravaz. M. Constantin Paul a même voulu faire de la glycérine un dissolvant d'usage usuel. C'est assurément un bon moyen de dissolution pour un grand nombre de substances, mais c'est un alcool polyatomique, et lorsqu'on l'emploie pure ou insuffisamment diluée, elle cause une véritable irritation qui l'emporte sur celle qui serait produite par la substance active. On a même été jusqu'à proposer une solution de créosote, je ne sais vraiment pas pourquoi. Les acides, les sels alcalins ont été employés comme moyens adjuvants, avec les sels métalliques.

Beaucoup de ces dissolvants, tels que l'alcool et le chloroforme, sont très irritants ; il faut par conséquent en employer la moindre proportion possible lorsqu'on y a recours. Le meilleur serait de pouvoir faire des injections d'eau distillée ; mais, comme je vous le disais, il y a un certain nombre de substances qui ne peuvent pas être prises par l'eau et qu'il faut rendre solubles à la faveur de substances souvent un peu irritantes. Pour l'alcool on peut employer des proportions assez fortes. Ainsi, dans mes débuts, pour obtenir une solution au 6e de monobromhydrate de quinine, il fallut quelquefois ajouter une proportion de 2 à 3 grammes d'alcool pour 10 de véhicule. Avec cette proportion relativement considérable, je n'avais pas d'effets irritants très notables ; il y avait simplement une petite production de chaleur.

J'en appelle à tous mes élèves, avec cette solution de monobromydrate de quinine, on n'obtient jamais d'irritation intense dans la région où s'est faite l'injection. Tout

se borne à un peu de dureté et le plus souvent on ne voit pas la trace de l'endroit où l'on a fait l'injection. Vous le voyez, puisque 3 grammes d'alcool sur dix ne produisent pas d'effets irritants, il ne faut pas non plus trop se défier de ces actions topiques des adjuvants de l'eau. Cependant, si on allait beaucoup au delà, on pourrait arriver à une irritation vive et dans certains cas même à l'escarre. Ainsi des escarres ont été produites par de l'alcool pur, employé pour dissoudre de la quinine. Il est vrai que c'était chez un cholérique qui vomissait tout, et que ne pouvant pas obtenir de dissolution assez concentrée par d'autres moyens, j'avais employé de l'alcool. Dans ce cas, les tissus étaient tellement desséchés que l'injection produisit une petite escarre superficielle.

Quelles sont les substances actives auxquelles convient l'alcool comme moyen adjuvant de dissolution? Ce sont les alcaloïdes. Et cela se comprend. Vous savez que les dissolutions s'effectuent toujours entre substances voisines et les combinaisons entre substances disparates. L'alcool est assez voisin des alcaloïdes; en outre les alcaloïdes sont voisins des substances grasses et les substances grasses sont solubles dans l'alcool; c'est donc par l'alcool que l'on pourra favoriser la dissolution des substances grasses et des résinoïdes.

A quoi peuvent servir les acides? Ils sont utiles pour favoriser la solution des métaux et pour rendre plus solubles les sels neutres, les sels acides étant plus solubles que les sels neutres. Vous comprenez donc que lorsqu'on ajoute de l'acide à un sel neutre, on favorise sa dissolution. A plus forte raison, quand on ajoute de l'acide à un oxyde ou à un métal. Je prends pour exemple le calomel, qui est insoluble; transformez le protochlorure en bichlorure, vous avez un

sel soluble; de même ajoutez à du mercure assez d'acide pour le rendre soluble, vous pourrez l'introduire par la méthode hypodermique.

Je vous en dirai autant d'un grand nombre de substances organiques. La strychnine est insoluble et ses sels sont solubles; l'atropine l'est peu et son sulfate l'est beaucoup; le chlorhydrate de morphine est six ou huit fois plus soluble que la morphine. Vous voyez donc que l'addition d'un acide est un moyen de favoriser la dissolution.

Il y a cependant des cas dans lesquels cela n'existe pas: la caféine n'est pas plus soluble salifiée qu'à l'état de liberté; mais c'est là un fait exceptionnel. Le sulfate de quinine neutre est un sel qui est peu soluble, car il n'est soluble que dans 740 parties d'eau; un gramme demande donc 740 grammes d'eau pour se dissoudre; tandis que le sulfate acide de quinine se dissout dans onze parties d'eau. Aussi a-t-on toujours employé du bisulfate de quinine obtenu par un procédé différent.

On croit généralement que pour avoir du bisulfate de quinine, il faut ajouter au sulfate neutre un acide puissant comme l'acide sulfurique. Eh bien, cela n'est pas nécessaire: on obtient le sulfate acide de quinine à l'aide d'un acide faible. Celui-ci partage la base et il en résulte un sulfate acide, puisque l'acide sulfurique d'abord combiné avec toute la quantité de base, n'est plus combiné qu'avec une fraction.

C'est ainsi que Cl. Bernard a pu avoir une solution au 12e en ajoutant de l'acide tartrique; on pourrait ajouter également de l'acide citrique et, par conséquent, accroître dans la proportion de 11 à 740 la solubilité du sulfate neutre de quinine.

A quoi servent les alcalins? Eh bien, les sels tels que

les chlorures de potassium, de sodium, jouissent de la propriété de se combiner avec les sels analogues de mercure, de cuivre, en déterminant des sortes de sels nouveaux, dans lesquels ils jouent le rôle de base par rapport aux autres. De cette façon, avec du chlorure de sodium, plus du protochlorure de mercure, on a un chlorhydrate de chlorure sodomercuriel. Ces sels de composition plus complexe, jouissent d'une solubilité bien plus grande que les premiers. On associe donc du chlorure de potassium aux sels des dernières sections, pour faire des injections sous-cutanées avec des solutions plus concentrées.

Mais outre ces adjuvants, il faut avoir égard aussi à la nécessité d'employer certaines substances qu'on appelle des *correctifs*. Il ne suffit pas d'avoir obtenu une bonne dissolution; il faut savoir que les substances actives jouissent de qualités irritantes énergiques. Les sels de mercure sont dans ce cas. Quand vous en introduisez même de faibles proportions, vous déterminez des petits phlegmons, des furoncles, et même, dans certains cas, la gangrène. De sorte que ce serait à y renoncer, si ces accidents devaient être fréquents.

On a imaginé de combiner les sels de mercure avec l'albumine. On pourrait aussi employer d'autres substances albuminoïdes, le gluten, la légumine. Pour obtenir ce résultat, on introduit le bichlorure dans une solution albumineuse. Ici se présente une particularité chimique très intéressante, parce qu'elle fait comprendre comment certaines substances sont incorporées : il se fait un albuminate de proto ou de bichlorure, suivant le sel employé, et sous cette forme, les substances métalliques ont perdu presque toute leur nocivité.

Voilà quels sont les correctifs le plus employés. A l'étran-

ger, à Vienne, par exemple, on use encore beaucoup de ces injections. Elles ont quelques avantages, par conséquent, elles méritent d'être conservées.

La quinine a aussi son correctif. Il semble qu'il suffise de combiner les alcaloïdes du quinquina avec l'acide bromhydrique pour leur enlever tout caractère irritant. J'ai, en effet, commencé à employer les injections de bromhydrate de quinine, il y a quelques années, et j'ai vu de suite que ces injections ne donnaient lieu à aucune irritation. Lorsqu'il y eut de petits foyers de suppuration, ce fut toujours parce que les injections avaient été faites par des novices, qui frayaient une sorte de tunnel dans l'épaisseur du derme, ou bien parce que les injections avaient été faites dans des conditions de santé telles, que toute espèce de petite plaie devait tourner à suppuration.

C'est ce qui arrive chez les tuberculeux. Dans certains cas j'ai cru devoir leur injecter du bromhydrate de quinine pour modérer leur fièvre vespérale, et j'ai eu quelques abcès. Mais ces accidents sont rares, et je puis dire que, sur des milliers d'injections, il n'y a eu que cinq ou six cas dans lesquels j'aie vu des abcès.

Ce que l'acide bromhydrique fait pour la quinine, il le fait pour les autres alcaloïdes du quinquina. C'est ainsi que, dans ces derniers temps, j'ai beaucoup employé les injections de bromhydrate de cinchonidine, parce que certains quinquinas de Sumatra et des Indes en fournissent beaucoup.

Lorsque l'on récolta les *cinchona succirubra* poussés dans ces pays, on s'aperçut qu'ils donnaient surtout de la cinchonine; les médecins du pays virent qu'on obtenait de bons résultats, et je voulus savoir si les injections seraient inoffensives. J'en fis et je constatai qu'il en était bien ainsi.

J'ai en ce moment dans mon service un certain nombre de malades chez lesquels il vous serait impossible, par le toucher, de savoir où ont été faites les injections : on voit simplement, à leur place, quelque chose qui ressemble à une piqûre de puce.

J'ai fait également des injections de ce qu'on appelle du *quinetum*. On devient si pauvre en quinquina, qu'on s'est vu obligé de tout utiliser, et alors on a imaginé d'employer l'ensemble de tous les alcaloïdes fournis par les quinquinas cultivés dans les Indes orientales; c'est là ce qu'on emploie sous le nom de *quinetum*.

Ces bromhydrates réunis sont tout aussi inoffensifs que ceux de cinchonine et de quinine. J'ai même été plus loin, car il faut tout utiliser, surtout depuis que pour l'armée russe décimée par le typhus et par des formes fébriles intermittentes, on accapare d'énormes quantités de sulfate de quinine.

J'ai encore employé ce qu'on appelle la *quinoïdine*; c'est ce qui reste lorsque l'on a traité les écorces de quinquina de façon à en extraire toute la somme des alcaloïdes cristallisables. C'est ce quelque chose de brunâtre que j'ai injecté, et j'ai obtenu d'assez bons résultats.

Ces effets n'étaient évidemment pas comparables à ceux des alcaloïdes, comme toniques et modérateurs de la fièvre. Mais enfin, mes injections furent sans inconvénients, bien que la substance employée ne me donnât pas beaucoup de confiance, en raison de sa coloration assez foncée et du trouble qu'elle présentait, car elle n'est pas limpide.

Vous voyez que l'acide bromhydrique semble enlever, par sa combinaison, les propriétés irritantes qui avaient, pendant longtemps, fait renoncer à l'emploi de ces alcaloïdes par la méthode hypodermique.

Quels sont les titres des solutions qu'il faut employer? D'abord il faut nécessairement des solutions titrées, car si vous avez des solutions faites *ad libitum*, vous ne saurez jamais la valeur du moyen que vous employez. Comment nous diriger pour le titre de ces solutions? Il faut, messieurs, vous rappeler ceci : c'est qu'il y a obligation morale et matérielle à n'employer qu'une seringuée à chaque fois; c'est-à-dire, qu'une dose doit pouvoir être contenue dans un centimètre cube. Répéter la piqûre, c'est sur un sujet un peu pusillanime répéter la douleur. Et puis, si vous êtes obligés de faire durer le traitement, vous ne trouverez plus un coin de peau qui n'ait été traversé.

La seringue elle-même présente une capacité qui n'est pas très grande, elle ne contient qu'un gramme d'eau distillée. Il est bon que l'on sache que toutes les seringues sont calibrées de la même façon.

Pourquoi, me direz-vous, ne sont-elles pas plus grandes? parce que l'outillage de médecin est déjà trop considérable. La seringue ne contenant donc qu'un centimètre cube d'eau distillée, il faut y faire entrer une dose de médicament suffisamment active; par exemple, 20 centigrammes de bromhydrate de quinine, 2 milligrammes d'atropine.

Quels sont les titres qui répondent à ces exigences? On peut distinguer quatre degrés de concentration des solutions qui servent en injections, et je vous prie de tenir note de ces degrés, parce qu'ils sont faciles à retenir et qu'ils répondent à peu près à toutes les exigences.

Vous avez d'abord les solutions très massives, celles d'ergotine, de bromhydrate de quinine, de cinchonidine, qui se font au 5e, parce que l'on ne peut pas aller au delà. Il est clair qu'il serait bon de pouvoir le faire, mais la

solubilité de ces sels nous arrête. L'ergotine de Bonjean est soluble au cinquième et même au quart. Une seringue contient 20 ou 25 centigrammes.

Il y a des solutions un peu moins denses, au dixième, celles de curare, par exemple; il est clair qu'il vaudrait mieux avoir la curarine, mais nous ne la possédons pas. Dans ces solutions au dixième, on a 10 centigrammes dans un centimètre cube d'eau, comme pour la conine et la conicine préparée par Mourrut, que j'ai injectée sous la peau sans obtenir énormément d'action physiologique.

Puis viennent les solutions le plus habituellement employées, les solutions au cinquantième, c'est-à-dire 2 centigrammes dans une seringuée d'un gramme; telles sont les solutions de morphine, de vératrine, de strychnine, c'est-à-dire des alcaloïdes qui s'emploient par demi-centigramme ou par centigramme. Il est évident que ce sont là des solutions très usitées et par conséquent ce titre d'une solution au 50e doit vous rester dans la mémoire.

On emploie également des solutions dix fois plus faibles, celles au 500e, pour les substances dont l'activité est redoutable, telles que l'atropine, la duboisine, la daturine, la nicotine, qui a été employée il y a déjà un assez grand nombre d'années, l'ésérine et enfin l'aconitine, qui est l'alcaloïde le plus actif que je connaisse, puisque ses effets toxiques peuvent se faire sentir à la dose de 1 milligramme 1/2. Ces substances peuvent s'employer en solution au 500e, parce que dans la seringue vous avez 2 milligrammes et que vous pouvez toujours partager, à vue d'œil, sa capacité en deux ou en quatre parties. Vous avez alors soit un milligramme, soit un demi-milligramme de substance active.

QUINZIÈME LEÇON

Injections hypodermiques.

**Du choix de la région. Tolérance de certaines régions. Facilité d'absorption. Injection *loco dolenti*. — Régions spéciales.
Procédé opératoire.
Solution; son titre; sa concentration. Algues; leur rôle.
Moyens préventifs contre le développement des algues.
Effets locaux des injections.**

MESSIEURS,

Maintenant que l'instrument vous est connu, que nous savons quels sont les titres des solutions, parlons du choix de la région.

Pour faire choix d'une région, il faut tenir compte de plusieurs points de vue. Si on se place à ce point de vue général : tout simplement de faire absorber le plus facilement possible une substance active, dont on ne demande que les effets généralisés, alors on choisit la région à la fois la plus commode et la plus absolument favorable à l'absorption, celle qui présente le moins d'inconvénients, au point de vue du résultat de l'absorption.

A ce point de vue absolu, voici ce que nous pouvons dire. Il faut faire choix d'une région qui soit couverte normalement : — chez une femme, par exemple, on ne fera pas l'injection à la partie supérieure de la poitrine; — il faut faire choix d'une région dont la peau soit souple, facile à séparer des parties sous-jacentes, où l'on puisse facilement former un pli, par conséquent d'une région qui soit doublée d'un tissu cellulaire plus ou moins lâche et plus ou moins élastique; je ne dis pas d'un tissu

filamenteux, parce que dans les régions où le tissu cellulaire est filamenteux, les injections ne réussissent pas; elles donnent lieu à des inflammations plus ou moins vives, comme cela a lieu, par exemple, à la face dorsale de la main, quand elle est maigre.

Il en serait de même aux paupières, au scrotum, dans des régions où le tissu cellulaire est délié. Il faut autant que possible choisir des régions dans lesquelles la vascularité soit assez grande et dans lesquelles il n'y ait pas une sensibilité exquise.

Pourquoi faut-il une grande vascularité? Parce que l'absorption s'y effectue d'un manière plus rapide.

Pourquoi ne faut-il pas une région sensible? Parce qu'elles sont en même temps plus disposées au travail inflammatoire.

Il y a un certain nombre de régions qui offrent les conditions que je viens d'indiquer. Pour ceux qui croient que l'absorption s'effectue également partout et qui ne voient d'autre intérêt à choisir que la commodité, il n'est pas nécessaire de se préoccuper de ce que je viens de dire. Ainsi un médecin étranger a pensé qu'on pouvait mettre la substance indifféremment dans toutes les régions. Mais tous les observateurs qui ont regardé de près les choses sont d'un avis opposé, et on en est tellement persuadé, qu'on a essayé de tracer une échelle des facultés absorbantes, depuis la région qui absorbe le mieux, jusqu'à celle qui absorbe le moins.

On l'a disposée ainsi : 1° région des tempes et des joues; 2° région hypogastrique; 3° le devant du thorax; 4° région sus et sous-claviculaire; 5° la face interne du bras et de la cuisse; 6° la nuque; 7° la partie externe de la cuisse; 8° la partie externe du bras; 9° l'avant-bras; 10° la jambe; 11° le pied, 12° le dos.

Eh bien, si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur ce tableau, il semble en résulter que les régions les plus centrales sont celles qui absorbent le mieux, et que plus on se rapproche de la périphérie, plus on voit diminuer les facultés absorbantes du tissu cellulaire sous-cutané.

Je dois faire quelques réserves relativement à cette manière de graduer les facultés absorbantes. Je ferai remarquer qu'on ne semble pas s'être mis en garde contre une des causes d'erreur qu'on rencontre le plus souvent, c'est que lorsque l'on fait une injection sur une région qui n'est séparée de la peau que par un espace peu considérable, on peut avoir, par diffusion, des phénomènes qui ne semblent pouvoir résulter que de l'absorption préalable et du transport par la circulation. Je m'explique. Si vous voulez savoir si une substance détermine des effets tétaniques sur une grenouille, vous lui faites une injection sous-cutanée, mais il faut vous garder de la faire dans le voisinage de la colonne vertébrale, parce que vous pouvez être sûr qu'il y aura des phénomènes produits par l'imbibition seule des tissus et par le transport de la substance au contact de la moelle.

Dans ces conditions, ce que vous obtenez avec des convulsivants, vous l'avez aussi avec du chloroforme, avec du chloral, avec toutes les substances qui peuvent exercer une action irritante sur le centre spinal.

Quand je vois que la région des tempes est indiquée comme celle qui absorbe le mieux, et qu'on a fait surtout les expériences avec de l'atropine, je me demande si dans un certain nombre de cas, la mydriase n'était pas le résultat de la diffusion de la substance active et non pas d'une absorption plus rapide.

Je ferai remarquer aussi qu'il y a là des choses un peu

subtiles : qu'on nous montre que la face externe de la cuisse absorbe plus vite que la face externe du bras ! j'ai fait bien des expériences, et j'avoue que je n'ai jamais remarqué de telles différences. Cela me semble bien subtil !

Néanmoins, je reconnais qu'il y a des régions qui absorbent plus vite que d'autres, et ce sont précisément celles qui correspondent au sens de la flexion et dans lesquelles la vascularisation est plus grande, la température plus élevée.

Ma conclusion est la suivante : puisqu'il faut une région qui présente une grande facilité pour le mécanisme opératoire, une peau qui se plie facilement, c'est-à-dire qui soi superposée à une couche de tissu cellulaire lâche et souple, puisqu'il faut une région dans laquelle l'irritabilité ne soit pas grande, il n'y en a que peu qui répondent à ces conditions. La meilleure de ces régions, c'est la ceinture et l'abdomen. Vous êtes sûr, là, de n'avoir presque jamais d'accidents et de pouvoir compter sur une absorption intégrale et rapide.

Il y a un autre point de vue auquel on peut se placer, c'est celui de la tolérance la plus absolue pour toutes les substances irritantes. Il y a, en effet, un certain nombre de substances médicamenteuses qu'on introduit dans le tissu cellulaire, et qui, quelques précautions qu'on prenne, alors même qu'on les associe aux substances albuminoïdes, sont irritantes, dans une certaine mesure, pour le tissu cellulaire. Ainsi, les sels de mercure conservent des qualités éminemment irritantes et, malgré tout, on n'échappe pas, dans un grand nombre de circonstances, à des nodus inflammatoires et quelquefois à des abcès furonculeux. Il faut donc choisir la région qui soit la plus tolérante dans ces cas, et il y en a une, c'est la région du dos, entre les omo-

plates. Là, la peau du dos fait facilement un énorme pli, la région est d'ailleurs peu sensible, ce qui doit toujours guider quand il s'agit d'injections. C'est là que vous ferez des injections de sels mercuriels, presque sans aucun inconvénient, c'est là que j'en fis il y a quelques années.

Ainsi, d'une part, si vous vous placez au point de vue général de la facilité d'absorption et de la facilité d'opération, vous pouvez choisir la ceinture; d'autre part, si vous avez à faire tolérer des substances éminemment irritantes, vous choisirez le dos.

Il y a un autre point de vue auquel on se place aussi quelquefois. On veut agir sur un organe ou sur un appareil d'une manière prédominante et on tâche de déposer la substance active dans le voisinage de la région, de l'organe qu'il s'agit de modifier. Mais le chemin géométriquement le plus court n'est pas toujours le meilleur. Il y a des détours qu'on peut prendre pour arriver à modifier un système, rapidement et énergiquement.

En général, lorsque nous voulons calmer une douleur, nous portons la substance narcotique, stupéfiante, dans le voisinage de la région douloureuse. S'agit-il d'une sciatique? c'est au-dessous du pli fessier que nous mettons la substance, car entre elle et le nerf, la distance n'est pas très grande au point de vue géométrique; cela réussit bien dans ce cas. C'est une condition qu'il faut tâcher de réaliser pour obtenir des effets thérapeutiques aussi considérables que possible, sur les parties affectées, soit de convulsions, soit de spasmes.

Mais il y a d'autres circonstances, comme je vous le faisais entrevoir tout à l'heure, où l'on peut s'éloigner beaucoup de la région à modifier, à la condition que la région sur laquelle on fait l'application du remède, soit en connexion

anatomique avec la région qu'il s'agit de modifier. Vous avez besoin, par exemple, d'agir sur le cœur, sans doute il bat dans le cinquième espace intercostal et sous la partie voisine; il semble donc naturel de porter là les substances actives; mais il faut aussi tenir compte d'une autre considération, ce sont les connexions vasculaires entre la région et le cœur lui-même.

Ces connexions sont dans le creux épigastrique. Cela a été démontré par un chirurgien militaire. C'est encore dans cette région qu'il faudra porter les substances que vous destinerez à agir sur le bulbe, car il est établi par les physiologistes qu'il y a une connexion intime, au point de vue fonctionnel, entre la région épigastrique et le bulbe; et que si l'on veut agir sur le bulbe de façon à annuler ses fonctions, si on veut mettre fin à une syncope, c'est là qu'il faut s'adresser. Si, par exemple, vous avez affaire à des gens sidérés par une chloroformisation trop intense, c'est sur cette région qu'il faut faire porter tous les révulsifs et notamment l'électricité.

J'en dirai autant pour les substances médicamenteuses à introduire sous la peau, quand vous aurez l'intention d'agir sur le bulbe lui-même.

Vous le voyez, il y a des cas dans lesquels, par suite de relations fonctionnelles entre régions éloignées, c'est sur la région en connexion que vous devrez porter l'action médicamenteuse.

Mais ce que je viens de vous dire suppose qu'il y a une action maxima exercée autour de la région même, dans laquelle on a déposé la substance active plus puissante que sur le système tout entier. Cela existe, je vous le démontrerai. Bien qu'un certain nombre de bons esprits aient sup-

posé que les médicaments déposés sous la peau n'agissaient qu'après absorption, il ressort de l'étude attentive de tous les faits qu'il y a une action topique considérable et que, plus vous vous rapprochez de la région qui est affectée, plus vous obtiendrez de résultats favorables. Certainement, l'injection est le meilleur moyen de porter dans la circulation la plus grande quantité de principe actif, et dans le moindre délai possible, mais il ne s'ensuit pas que l'action topique ne soit pas prépondérante.

Parlons du procédé opératoire qu'il faut employer pour réussir. Il ne faut pas croire que la petite opération de Wood soit aussi simple que semblent l'indiquer l'instrument et l'absence apparente d'obstacles, sur le chemin de la substance médicamenteuse. Il y a des difficultés qu'il faut que vous connaissiez. Il y a d'abord quelques précautions à prendre avant l'opération, précautions qui se rapportent à l'instrument, à la solution, au sujet.

Relativement à l'instrument, il y a une précaution indispensable; c'est de l'essayer à chaque fois, pour voir si le piston ferme bien, si l'aiguille n'est pas bouchée. J'ai vu ce fait désagréable arriver en ville. Toutes les fois, en outre, que vous aurez pratiqué une opération à des malades qui seront capables de fournir un contage, il faudra avoir le soin, suivant le précepte de M. Pasteur, de laver votre instrument avec de l'alcool. Vous savez qu'on transporte à merveille la syphilis par la vaccination. Il suffit que vous sachiez que cette transmission est possible, pour vous défier de l'usage d'une aiguille non lavée. A plus forte raison si vous avez fait une injection à des gens atteints d'une maladie grave, telle que la diphthérie.

Du côté de la solution il y a des précautions à prendre. Il

faut que la substance active soit de bon aloi, cela va de soi; il faut que la solution soit titrée, je vous ai dit pourquoi; il faut aussi que la solution ne soit pas à un titre trop élevé. En effet, il n'est pas rare du tout que des substances aient été parfaitement dissoutes au moment où elles ont été introduites dans le liquide, qui devait leur servir de véhicule, mais comme la solution était saturée, il arrive que l'on a une précipitation de cristaux, au bout d'un temps plus ou moins long.

En d'autres termes, il y a, quand on fait une solution, une simple division à l'état moléculaire, comme cela se voit pour la fibrine du sérum sanguin ou bien pour les phosphates des urines, qui se troublent parce que les molécules de phosphate et de carbonate, qui étaient à l'état de division excessive et invisibles dans ce liquide, finissent par se réunir et par constituer une molécule, qui se précipite ou bien surnage et forme cette pellicule irisée que l'on connaît sous le nom de couche grasse des urines.

C'est quelque chose d'analogue qui se fait dans les solutions, surtout quand elles ont été préparées à une température supérieure à celle qu'elles possèdent ensuite. Or, il ne faudrait pas croire que cette précipitation n'ait qu'un seul inconvénient; elle en a plusieurs. Elle diminue le titre de la solution, et cela n'a pas lieu seulement d'après le coefficient de solubilité, aux différents degrés thermométriques que présente la substance active. Vous pourriez penser que si elle est soluble au 10ᵉ à la température de + 20, au 9ᵉ à + 15, c'est 1/9 de la substance qui a disparu et qu'il suffit de la filtrer. Non, il y a plus que cela. Les physiciens et les chimistes savent que lorsqu'une solution saturée a laissé précipiter des cristaux, ce qui reste en dissolution est à un titre inférieur à celui qu'indique la

théorie. C'est-à-dire que pendant que des cristaux se précipitent, ils entraînent avec eux une certaine proportion de substance, qui aurait dû rester en dissolution. Puis, il y a aussi cet inconvénient d'introduire dans la seringue des cristaux détachés de la paroi : or j'ai vu un cristal introduit dans l'aiguille, la boucher complètement, et comme je continuais à pousser le piston, j'ai eu tout simplement séparation de la canule d'avec le corps de pompe, et toute la matière se répandit. En outre quand un cristal qui a pu passer est introduit sous la peau, il joue le rôle d'une véritable épine qui agit non seulement par son action mécanique, mais aussi à titre de corps chimique et détermine un certain nombre d'inconvénients sur lesquels nous aurons à appeler votre attention.

Il faut que la solution soit ici bien conservée et il y a des choses intéressantes à vous faire connaître. La solution doit être bien conservée, parce qu'au bout d'un certain temps, toutes les solutions hypodermiques finissent par se troubler. Le trouble n'est pas dû à une précipitation de substance active, mais à la présence de spores d'abord, puis de filaments simples qui finissent par se ramifier, filaments constitués par des végétaux inférieurs appartenant au genre leptomitus. Ce sont des algues filamenteuses. On pourrait aussi dire que ce sont des mucédinées ; mais je ne tiens pas beaucoup à cette nuance, parce que je n'ai jamais pu trouver de différence entre une mucédinée et une algue. On donne bien, comme différence, la présence de matières colorantes dans l'une, mais le même végétal peut présenter une coloration verte s'il a été mis à la lumière. Ainsi la sulfuraire dont je vous ai parlé, est incolore à l'origine des sources, quand elle pousse dans des couloirs plus ou moins profonds ; elle devient, au contraire, d'un vert émeraude admirable quand elle végète

à la lumière. Je dis donc que ce sont des algues, parce qu'elles vivent dans l'eau.

Ces algues se développent d'une manière rapide et on peut dire fatale dans toute solution faite depuis un certain temps. Elles y jouent un grand rôle : d'abord elles font disparaître une certaine proportion de la substance active et elles constituent ensuite de véritables corps étrangers; je n'ai pas besoin de vous faire comprendre les inconvénients qu'à ce titre elles peuvent avoir. Ce que je vous disais tout à l'heure des cristaux s'applique bien mieux encore à des végétaux qui ne se détruisent pas facilement. Mais il y a une autre circonstance à vous faire remarquer, c'est qu'elles diminuent considérablement le titre de la solution que vous devez employer. J'ai émis la pensée — car c'est moi qui ai signalé le premier la présence de ces algues dans les solutions hypodermiques — qu'elles débarrassaient la solution d'une partie de la substance active, parce que cette substance est azotée et que l'algue, comme toutes les cellules végétales jeunes, a besoin d'une substance azotée pour se développer. Je continue à avoir cette opinion, et je suis convaincu que l'algue vit aux dépens de la solution. Maintenant, elle agit aussi par un autre mécanisme, c'est celui sur lequel Hipp. Bourdon a appelé l'attention. Vous savez que les filaments, les substances pointues sont un centre d'attraction pour les substances qui peuvent se déposer dans le sein d'une solution. C'est pour cela qu'on traverse par des fils le sirop dans lequel on veut produire des cristaux de sucre candi. C'est pour cela que vous voyez, dans les régions calcaires, les radicules des plantes qui plongent dans l'eau, chargées des principes tenus en dissolution. Eh bien, ces algues, ainsi développées dans l'intérieur de la solution destinée aux injections pro-

rait inconvénient à l'ouvrir. Si c'est une veine, il pourrait sortir une petite quantité de sang qui suffirait à effrayer beaucoup de gens; de plus vous pourriez introduire un peu de substance dans la veine. Or, je dois vous dire qu'il y a des gens qui ont été, pour ainsi dire, foudroyés par une injection hypodermique, quand on avait fait pénétrer la substance dans une veine. Cela est arrivé pour la morphine chez des gens qui avaient l'habitude d'en prendre. On en revient toujours, car les poisons organiques ne tuent guère, si on ne succombe pas du premier coup; seulement il est désagréable de voir son malade s'affaisser. Cela est arrivé à des clients, et aussi à des médecins qui se pratiquaient des injections eux-mêmes, et M. le docteur Chouppe ayant eu le malheur, en se faisant une injection de morphine, de rencontrer une veine, tomba dans un état syncopal. Car, en dehors des vaisseaux, si l'absorption s'effectue vite, elle n'est pourtant pas instantanée comme dans le cas présent.

Maintenant que vous savez les précautions à prendre eu égard à l'instrument, à la solution et au sujet, voyons quel est le procédé opératoire.

Comment vous y prendrez-vous? Il faut bien savoir cela, parce que bien des gens ignorent la façon de faire une injection. Vous faites un pli à la peau, en la prenant dans toute son épaisseur, et c'est à la base du pli, parallèlement à sa direction, que vous introduisez l'aiguille. Vous poussez alors lentement sur le piston, toujours sans lâcher le pli que vous tenez de la main gauche, et vous introduisez ainsi la solution. Vous irez avec lenteur, comme je viens de le dire, surtout si la quantité de liquide à injecter est un peu considérable. La lenteur devra être d'autant plus grande, d'autant plus majestueuse que le tissu cellulaire sera moins

lâche et moins lamelleux. Si le tissu est un peu adhérent, si la peau ne se détache pas très facilement, alors il faut procéder avec une grande lenteur, parce que si vous injectez avec une certaine vivacité, ou bien vous distendez trop fortement les lames du tissu connectif, ou bien même vous arrivez à en déchirer quelques-unes. Alors vous avez des inconvénients assez notables : un exsudat plastique, un travail inflammatoire, qui sont un obstacle à l'absorption. Bref, sans obtenir de bons résultats, vous avez des inconvénients. Il y a donc nécessité de pousser l'injection, avec une grande réserve.

Il y a maintenant une remarque à vous faire. C'est que si vous avez affaire à une personne brune, jeune, maigre, appartenant aux races méridionales, sémitiques, ou simplement espagnoles, il faudra vous défier, vous rencontrerez une résistance opiniâtre. Il faut que vous sachiez cela, parce qu'il faut que vous ayez le courage de vouloir pénétrer. Au contraire, si vous avez affaire à une personne blonde, à peau fraîche et rosée, comme une Anglaise, alors vous pénétrerez facilement. Vous entrerez d'autant plus facilement que le sujet sera plus gras. Ceci vous rappelle ce que vous voyez quand vous essayez de briser la tige d'une plante qui est gorgée de sucs : elle se brise avec une grande facilité. Si, au contraire, vous avez commencé par la laisser se dessécher un peu, elle ploie et ne rompt pas. Eh bien, quand la peau est très distendue, l'aiguille entre avec une grande facilité.

Ce que vous voyez là dans l'état physiologique, vous le retrouvez dans l'état pathologique ; j'ai encore en ce moment-ci dans mon service un malade qui présente une singulière névrose du côté droit de la tête et du bras droit, avec atrophie des muscles et hypertrophie du tissu banal. Eh bien, dans cette peau distendue et pour ainsi dire gorgée de

sucs, l'aiguille pénètre pour ainsi dire par son propre poids.

Quels sont les effets locaux? Il y a d'abord une sensation de piqûre, de picotement, de brûlure quelquefois peu notable, souvent cruelle. Ainsi, les injections d'aconitine ne peuvent pas se généraliser en raison de cette impression de chaleur et de cuisson qu'elles occasionnent, impression qui est tellement pénible que les malades aiment mieux garder leur névralgie que de se faire faire une injection. Au bout d'un certain temps la douleur s'apaise et vous voyez se développer autour de la piqûre une petite aréole inflammatoire; vous voyez la peau ainsi que le trajet tout entier parcouru par l'aiguille se gonfler. Dans un certain nombre de cas, il se développe même une véritable urticaire. En même temps, il y a une exagération de sensibilité; et si vous interrogez les gens qui savent s'observer, ils vous diront que le passage du doigt sur la piqûre leur est désagréable. Mais il ne s'est pas écoulé deux, trois, quatre minutes, que tous les phénomènes se sont renversés; c'est-à-dire que l'hyperesthésie fait place à un calme profond, à une diminution de la sensibilité pour la douleur et même pour un certain nombre de cas, à de l'analgésie véritable. Ce phénomène est général. Il a été remarqué par des observateurs consciencieux, qui ne font usage que d'un seul remède. Ainsi, par exemple, le docteur Normand[1], à qui nous devons la connaissance du parasite regardé comme la source de la diarrhée de Cochinchine, m'a communiqué ses observations sur l'analgésie produite par le bromhydrate de quinine. Elle existe, quelle que soit la substance employée, et, chose singulière, lorsque vous avez introduit de l'eau distillée, vous observez le même phénomène.

1. Normand, *Mémoire sur la diarrhée de Cochinchine.* (*Archives de médecine navale*, 1877, t. XXVII.)

SEIZIÈME LEÇON

Injections hypodermiques.

Phénomènes locaux communs; phénomènes locaux variables avec les substances injectées.
Des phénomènes généraux diffusés. — Injections d'eau. — Phénomènes d'imbibition, de sympathie de contiguïté et de continuité.
Rapidité d'action des injections hypodermiques; constance de leur action.

Messieurs,

Il faut revenir sur ces phénomènes locaux et surtout sur les phénomènes secondaires. Ces phénomènes d'analgésie sont constants quelle que soit la nature de la substance introduite. Il est facile de constater l'analgésie : lorsqu'au bout de quelques instants, après l'introduction d'un liquide, vous explorez avec une épingle la sensibilité de la région, vous voyez qu'après avoir manifesté une sensibilité plus vive à la piqûre (immédiatement après l'injection), cette même région est devenue moins sensible. Et cette insensibilité va même quelquefois très loin. Cependant, pour vous faire une bonne idée de cette diminution de la sensibilité à la piqûre, il faut que vous preniez garde à quelques causes d'erreur. En effet, la distribution normale de la sensibilité à la surface du corps est fort mal connue. Elle n'est pas égale partout; tellement que si vous venez à piquer le creux épigastrique, vous y observez une sensibilité plus vive que dans les régions voisines. Il en résulte que si, ayant fait une injection à la partie supérieure du muscle droit abdominal, vous faites une piqûre au creux épigastrique, vous risquez de vous tromper en comparant deux régions dont la sensibilité n'est pas la même. Il faut comparer des régions ana-

logues, ou mieux encore la région homologue du côté opposé. Ce sont là de petits détails qui, au point de vue pratique, ont une grande importance. Mais le fait général est celui-là: l'analgésie se produit au bout d'un certain nombre de minutes, et va jusqu'à l'anesthésie proprement dite dans un certain nombre de cas. Cette anesthésie, vous pouvez la mesurer par le compas ; vous verrez qu'un écartement de 12 ou 15 millimètres donne lieu à une sensation unique, tandis que sur la région homologue, vous obtenez une sensation double. Par conséquent, vous voyez que c'est de l'anesthésie véritable qui se manifeste. J'ajoute qu'il faut avoir soin, lorsque vous faites cette expérience, de placer les deux branches du compas sur une ligne transversale par rapport aux filets nerveux de la région. Car, là encore, il y a des illusions d'un bien autre genre qui se répètent dans les observations d'anesthésie : c'est que si vous placez les deux branches du compas dans la direction des rameaux nerveux, les sensations se superposent, et quand même l'écart est énorme vous n'avez qu'une sensation ; si, au contraire, vous écartez moins les branches du compas, mais si vous les placez en travers par rapport aux filets nerveux, vous avez deux sensations.

Ces résultats s'obtiennent chez des sujets en bonne santé. Vous voyez combien est difficile la mesure de la sensibilité, si d'avance on ne sait ces choses-là. Eh bien, un grand nombre des auteurs qui ont parlé de la sensibilité et donné sa mesure, n'ont tenu aucun compte de ces particularités anatomiques et physiologiques. On a même de l'*hypothermesthésie* — c'est un mot que j'ai fait autrefois pour désigner la moindre sensibilité au froid, — car, si vous faites une injection d'aconitine, vous verrez que, même avec une rougeur assez vive de la région, vous trouverez une sensibilité

beaucoup moindre pour le froid que sur la région voisine qui, elle, est pâle.

Vous voyez que la plupart des modes de la sensibilité cutanée périphérique peuvent être diminués ou éteints. E bien, en même temps que cette diminution existe, il arrivera quelquefois que vous observiez une hyperesthésie douloureuse; c'est-à-dire qu'il y aura douleur, soit spontanée, soit provoquée. C'est ainsi encore que quand vous injecterez de l'aconitine, il vous arrivera, dans un certain nombre de cas où la région est analgésique et même anesthésique, de provoquer une douleur des plus franches, en passant le doigt avec rapidité sur la peau; cette douleur irradie le long des trajets nerveux de la région. Vous voyez que ces faits sont extrêmement remarquables.

Lorsque ces phénomènes banals, communs à toutes les injections, se sont dissipés, arrivent ceux qui sont propres à la substance employée et qui viennent masquer les précédents. Suivant la nature de la substance introduite, vous aurez des phénomènes propres qui seront très différents.

Avec la morphine et les alcaloïdes de l'opium en général, avec l'éther ou le chloroforme, vous aurez des phénomènes de stupeur, de narcose qui, suivant les cas, donneront lieu à une diminution de la sensibilité ou à la cessation de la douleur; enfin si ce sont des hypnotiques vous verrez le sommeil survenir.

S'agit-il de la conine? alors ce sont toujours des phénomènes de sédation du côté du système moteur, et ils se traduiront, soit par une diminution de motricité, soit par la cessation des spasmes ou des convulsions.

L'aconitine et la vératrine produiront aussi la cessation de la douleur. L'aconitine, elle, triomphe de toutes les né-

vralgies de la cinquième paire. Agit-elle d'une manière semblable à celle de la morphine? Il y a lieu d'en douter, et c'est pour cela que je la place à part.

La quinine et ses congénères détermineront tous les phénomènes de sédation que déterminent les toniques.

Il en sera de même de la picrotoxine, si j'en juge par mes propres expériences.

De même pour la strychnine, qui exerce son influence sur la moelle.

L'ergotine, à son tour, détermine une excitation des fibres lisses.

S'agit-il des sels mercuriaux, de l'iodure de potassium, on aura des effets antiplastiques, résolutifs.

Mais voici une question intéressante et qui n'est pas encore résolue aux yeux d'un certain nombre de médecins. Les effets propres des médicaments se font-ils sentir indifféremment dans toutes les régions du corps, ou bien y a-t-il une intensité d'effets plus grande dans la région où l'injection a été faite? En d'autres termes, ces substances n'agissent-elles qu'après avoir été absorbées, ou bien, au contraire, y a-t-il d'abord une action topique exercée par elles et ensuite apparition des phénomènes généraux qu'elles comportent?

Tout le monde n'est pas d'accord sur ce point, mais l'opinion générale, et c'est celle que j'ai adoptée dès le début de mes expériences, c'est qu'il y a une prédominance considérable des effets propres des médicaments introduits en injection, dans la région même où ils ont été introduits. Un certain nombre de bons esprits ont dit le contraire et je regrette d'être ici en désaccord avec mon excellent collègue de l'Académie M. Hippolyte Bourdon. Je crois qu'il est, par hasard, quand il soutient cette opinion, en dehors de la vérité.

Il y a une grande importance au point de vue pratique à vider cette question. Si on croit que les substances déposées sous la peau sont préalablement absorbées et reviennent ensuite agir sur la région où on les a placées, on pourrait faire l'injection où l'on veut. C'est en effet la conclusion à laquelle arrivent les médecins qui croient, comme M. Hipp. Bourdon, que l'action est diffusée.

Au contraire, pour les autres, et pour moi en particulier, qui croient que l'action est très énergique dans la région où le dépôt s'est fait et dans son voisinage, bien qu'elle soit encore considérable dans le reste de l'organisme, il est indiqué, lorsque nous voulons agir sur un nerf affecté de névralgie, sur un organe quelconque qui a besoin d'être modifié, d'opérer dans le voisinage, et aussi près que possible de l'organe. Vous voyez donc qu'il est indispensable de vous prouver qu'il y a une action particulière et directe exercée sur la région.

On peut diviser en deux groupes les actions exercées topiquement par les injections hypodermiques. Il y a d'abord cette action qui s'exerce sur la région même dans laquelle le dépôt s'est fait. Il n'est pas supposable, en effet, que la substance active ne détermine pas là des effets locaux plus intenses que dans tout l'organisme. Mais il y a plus que cela : lorsque vous avez déposé dans une petite étendue un gramme d'une solution active, vous voyez l'action de cette solution se répandre au loin. Et les preuves de cette diffusion, de cette propagation, peuvent se déduire d'un certain nombre de considérations que je vais passer en revue.

Il y a d'abord une plus grande rapidité d'effet sur les névalgies, par exemple, lorsque vous introduisez la substance active, disons la morphine, dans le voisinage immédiat du

nerf qui est affecté. Dans une sciatique déjà assez ancienne, si vous avez déjà donné la morphine à l'intérieur, vous avez pu observer que la sédation a lieu, je suppose au bout d'une heure, tandis qu'après l'introduction sous la peau, elle se fait attendre à peine quelques minutes.

Mais il y a mieux, vous n'avez qu'à faire cette autre expérience ; vous supprimez alors toutes les différences, vous n'en gardez qu'une seule. S'il s'agit d'une sciatique, vous injectez au bras 1 ou 2 centigrammes de morphine ; le lendemain, la crise devant revenir à la même heure, vous faites la même injection dans le voisinage du tronc du sciatique et vous observerez que la veille il avait fallu un temps assez long pour calmer la douleur, tandis que le lendemain le délai a été beaucoup plus court.

Les délais devraient être égaux si la sédation était due à l'absorption qui a entraîné la substance dans la circulation ; mais il n'en est rien.

On trouve dans le cas de sciatique double quelque chose de très remarquable et de très démonstratif au point de vue qui nous occupe. Les sciatiques doubles sont rares, mais enfin, quand vous en rencontrerez, vous pourrez faire l'expérience suivante : on injecte un jour à la cuisse gauche la substance qui doit narcotiser les nerfs sciatiques, et on voit que c'est le nerf gauche qui est de beaucoup le plus influencé ; que le droit, au contraire, a souffert plus longtemps et que même on n'obtient pas pour lui le même calme que de l'autre côté. Faites l'inverse le lendemain, et vous verrez l'inverse de ce qui a eu lieu la veille. Par conséquent, il est impossible de ne pas reconnaître qu'il y a là une influence directe exercée sur la région par la substance introduite sous la peau.

On a fait autrefois une analyse attentive des modifications de sensibilité qui résultent de l'introduction des substances narcotiques sous la peau, et on a remarqué que dans une région considérable, le cercle tactile s'agrandit au fur et à mesure que la pénétration de la substance a pu se faire. Ainsi, lorsque l'on vient d'introduire la substance, la région sent encore assez bien, puis, au fur et à mesure que le temps passe, il faut écarter les branches du compas pour obtenir des sensations.

Mais il n'y a pas de substance qui se prête mieux à l'analyse de ces phénomènes que l'aconitine. Lorsque vous introduisez sous la peau un demi-milligramme d'aconitine, vous observez les phénomènes de l'aconitisme, c'est-à-dire tous ceux que l'aconitine peut déterminer; mais vous les observez dans la région injectée d'une manière plus précoce, avec une plus grande intensité, que dans les régions éloignées, et il est évident que vous avez réellement déterminé, là, des modifications thérapeutiques plus profondes.

Vous savez que l'aconitine détermine des phénomènes de picotement, quelque chose qui ressemble à des démangeaisons. Lorsqu'on l'introduit sous la peau, elle détermine la sensation de brûlure qui, d'ailleurs, se montrera aussi vers les surfaces muqueuses. Mais ces sensations de picotement et de brûlure existent d'abord dans la région où la piqûre a été faite et bientôt elles gagnent des régions de plus en plus étendues, en se répandant suivant un trajet qui est exactement le même que celui des divisions nerveuses de la région. Si vous faites la piqûre à la jambe, par exemple, les sensations se répandront le long du trajet du péronier, tellement que les gens qui fréquentent nos hôpitaux vous décriront, d'après le trajet douloureux, exactement la subdivi-

sion anatomique des subdivisions du fémoro-poplité. Ils vous diront que la sensation qui d'abord existait dans la région de l'injection descend de plus en plus. Lorsque enfin il y aura eu diffusion dans presque tout le membre, vous trouverez encore ceci de particulier : si vous venez à frictionner une région assez éloignée du siège de l'injection et dans laquelle évidemment les modifications n'ont pu se produire que par diffusion, vous déterminez une sorte d'élancement au travers des rameaux nerveux en connexion avec ceux de la région frottée. Ce phénomène ne se présente pas dans le reste de l'organisme avec une dose de 1 milligramme; c'est une preuve péremptoire ajoutée à celles déjà indiquées de la diffusion, de la propagation de l'action de la substance injectée dans une région plus ou moins étendue autour du foyer de l'injection.

Eh bien, maintenant, il s'agit de se rendre compte de la manière dont cette propagation doit se produire, et il s'agit de vous expliquer cette supériorité d'action de la substance introduite sous la peau, dans la région où elle a été placée, par rapport aux autres régions de l'économie.

Quand vous observez ce qui se passe à la suite d'une injection hypodermique, vous voyez la saillie produite par la solution s'effacer assez rapidement. Elle s'efface pour deux causes : la première, c'est que l'absorption s'exerce de très bonne heure ; la seconde, c'est qu'il se produit une diffusion par capillarité dans les mailles du tissu cellulaire, diffusion d'autant plus rapide, que ces mailles sont elles-mêmes plus larges. Il s'y joint aussi un retrait de la peau et des tissus contractiles, sorte d'action comparable à celle des poires de caoutchouc. Il résulte de cela que la substance qui n'occupait qu'un espace peu considérable, en occupe un plus étendu et

qu'elle se répand non seulement dans le tissu cellulaire sous-cutané, mais aussi au travers des orifices vasculaires et le long des trajets nerveux.

Il y a encore un autre mode de propagation de ces actions, c'est ce qu'on désigne, depuis John Hunter, sous le nom de *sympathie de continuité et de contiguïté*; ce que j'explique, moi, par la polarisation des éléments histologiques. Le fait est facilement mis en évidence pour ce qui concerne le système musculaire. Je fais voir dans certains cas morbides qu'en frappant avec l'extrémité du doigt sur un muscle, on produit un nœud, puis des ondes qui vont jusqu'à l'extrémité de la fibre musculaire : ces ondes qui se propagent ainsi ne peuvent être produites que par la propagation de l'excitation déterminée par la percussion dans un seul point. Il n'y a pas de filets nerveux qui puissent rendre compte de ce phénomène. C'est l'analogue d'une pierre qui tombe dans l'eau et qui produit des ondes concentriques jusqu'à l'extrémité d'un étang.

Il y a enfin transmission par les actions réflexes ou par d'autres qui leur ressemblent beaucoup. Vous savez que si on excite une région déterminée, on fait naître des excitations dans une région en connexion nerveuse avec celle-ci, et je ne vous citerai qu'un exemple, c'est celui du grand sympathique qui transmet les excitations périphériques jusque dans l'intérieur des organes parenchymateux; de même des phénomènes de sédation se transmettent de cette façon depuis la partie calmée jusqu'aux parties en connexion nerveuse avec elle.

J'ai signalé, il y a quelque temps, des phénomènes dont je vous ai déjà entretenus ici et que j'appelle des échos. C'est là quelque chose d'analogue à des actions réflexes.

Voici en quoi consistent ces échos : étant donnée, par exemple, une douleur à la cuisse, il y a un retentissement à la partie supérieure du tronc ; si la douleur siège à la base du thorax, il peut y avoir retentissement jusque dans le petit doigt, sans que la douleur suive le trajet connu du brachial cutané.

Nous ne savons pas aujourd'hui pourquoi ces retentissements existent ; mais vous comprenez que puisqu'ils ont lieu pour la douleur, ils peuvent exister au point de vue de la sédation, qui ainsi se propagerait par le mécanisme des échos. En somme, la modification considérable au point de vue physiologique et thérapeutique, déterminée soit dans le lieu même de l'introduction du médicament, soit dans une région plus ou moins étendue, et cela d'une manière plus profonde que partout ailleurs, s'explique par les trois conditions que je viens de vous dire : d'abord l'*imbibition*, ensuite la *sympathie de continuité et de contiguïté;* enfin par ces phénomènes d'*écho* analogues aux phénomènes réflexes et sur lesquels je viens d'appeler votre attention.

Parmi ces conditions, il y en a une, l'imbibition, qui va nous rendre compte de ce phénomène si étrange d'analgésie, qui existe à la suite de toutes les injections sous-cutanées, quelle que soit d'ailleurs la substance introduite sous la peau. C'est une chose vraiment remarquable de voir que vous pouvez introduire sous la peau une substance qui excite comme la strychnine, qui brûle comme l'aconitine, qui narcotise comme la morphine, ou bien de l'eau pure, ou de l'eau distillée, et que vous obtenez toujours le même résultat, au bout d'un certain temps, toujours de l'analgésie.

Quelle est donc la condition commune à tous ces cas ? Cette condition me paraît facile à saisir. Lorsque vous introduisez

des médicaments sous la peau, vous introduisez de l'eau. Quelle que soit d'ailleurs la nature de la substance, ce qui domine d'abord c'est la présence de l'eau en quantité plus ou moins considérable. Eh bien, cette eau qui pénètre dans les interstices du tissu connectif, pénètre également dans les éléments histologiques. Car il faut que vous sachiez que les éléments histologiques sont plus ou moins chargés d'eau ou, en d'autres termes, hydratés. Ils le sont beaucoup chez les gens pléthoriques et chez les gens anémiés qui ont des hydropisies. Ils sont dans d'autres cas très asséchés et amincis.

Comparez ce qui se passe dans les éléments histologiques d'une région restée saine, avec ce qui se passe dans la région analogue mais enflammée, vous verrez que ces derniers sont plus volumineux que les autres. Tout le monde a décrit cela; les éléments du tissu cutané embryonnaire sont très gonflés quand le travail inflammatoire est considérable et ils deviennent alors troubles et granuleux. I ly a donc des degrés d'hydratation et c'est cette hydratation qui est la cause dela diminution des différents modes de la sensibilité et en particulier de la diminution de sensibilité pour la piqûre ou douleur.

Si vous voulez que nous empruntions à la pathologie un terme de comparaison, je vous renverrai à ce qui se passe chez les sujets qui ont de l'anasarque. Là où il y a de l'anasarque la peau est presque insensible, et vous trouvez que la sensibilité à la douleur y est affaiblie. Explorez précisément au-dessus de l'endroit où cesse l'anasarque, et vous trouverez que la sensibilité y est intacte. La cause de ce phénomène n'est donc pas dans l'état général, mais dans une condition locale, résultat de l'infiltration non seulement du tissu cellulaire, mais des éléments histologiques eux-mêmes. Voilà pourquoi on obtient des effets si notables au point de

vue de la sédation douloureuse, en injectant sous la peau une seringuée d'eau pure.

Ce fait a été observé pour la première fois dans le service de mon excellent ami le Dr Potain, par M. Dieulafoy. Ce fut par erreur que l'on injecta de l'eau pure, et cependant le malade affirmait que sa douleur avait été soulagée à partir de ce moment. On aurait pu croire que c'était là une de ces illusions de malade, comme on en voit tant, mais il n'en est rien. J'ai vu des cas évidents dans lesquels l'on obtenait une sédation qui, il est vrai, ne durait pas aussi longtemps qu'après l'introduction d'une substance calmante. J'ai vu ceci : un de mes malades qui avait une de ces névralgies que j'appelle *congestives* — et c'est un des cas dans lequels les injections aqueuses réussissent le mieux — avait l'habitude de recevoir des injections de morphine. Je ne voulais pas qu'il s'y habituât et, sans le lui dire, je lui fis une injection d'eau, le laissant convaincu que c'était de la morphine. Le lendemain il me disait : J'ai été très bien pendant quelque temps, mais la douleur a reparu, il est probable que la solution est éventée. Je lui faisais ce jour-là une véritable injection de morphine et il était complètement soulagé pour longtemps. Je répétai dix fois les injections d'eau, et toujours il me disait la même chose : Je n'ai eu qu'une sédation d'un moment. Ces faits se sont présentés souvent à mon observation, et ont été vus d'ailleurs par un grand nombre d'observateurs après MM. Potain et Dieulafoy. Dernièrement, il y a eu un travail publié sur ce sujet par le Dr Montecorvo (de Rio-de-Janeiro).

La sédation dure aussi longtemps que dure l'hydratation, et quand l'eau est disparue, la douleur revient comme auparavant. Les effets ne sont donc que des effets instantanés.

J'arrive maintenant à vous parler des effets diffusés ou généralisés. Ces effets, naturellement, sont les mêmes que ceux que vous observez à la suite de l'introduction des mêmes médicaments par d'autres voies; ils ne s'en distinguent que par la rapidité de leur apparition, par leur constance et par la grande intensité qu'ils présentent. Je vais passer en revue ces différentes particularités qu'il est important de bien fixer dans votre esprit, car c'est là ce qui fait en grande partie la supériorité de la méthode hypodermique.

La rapidité est extraordinaire en certains cas. Il y a longtemps que les expériences d'Eulenburg l'ont démontré. Elle n'est inférieure qu'à celle des médicaments introduits directement dans le système veineux.

Voici une de ces expériences; elle a été faite sur un lapin à qui on a ouvert la jugulaire pour pouvoir recueillir facilement une certaine quantité de sang. On lui injecte de l'amygdaline sous la peau de la cuisse, et au bout de trois minutes on recueille des gouttes de sang : on y ajoute de l'émulsine et on sent une petite odeur d'amandes amères. Au bout de cinq minutes cette odeur est devenue très forte. Par conséquent, vous voyez que là il ne faut que de trois à cinq minutes pour qu'il y ait une proportion considérable de principe actif dans le sang.

L'expérience a été faite également avec le prussiate jaune de potasse et on a noté que tandis qu'il faut 14 minutes pour qu'introduite dans l'estomac cette substance fasse sa première apparition dans l'urine, il n'en faut que cinq ou six quand elle a été introduite sous la peau.

Voilà des observations qui démontrent que dans un délai de trois, quatre, cinq minutes il y a eu absorption, circula-

tion, élimination, puisque les urines présentent alors une quantité notable du principe actif.

Eh bien, il y a quelque chose qui marche encore plus vite que ces substances, c'est la pilocarpine, principe actif retiré du *Pilocarpus pennatifolius* (rutacées) ou jaborandi du Dr Coutinho. J'emploie très souvent cet alcaloïde à la dose de deux centigrammes pour déterminer la salivation, la sudation, au début d'une grippe ou dans le cours des affections cardiaques. Cette pilocarpine détermine ses effets dans un délai quelquefois incroyablement court. Il m'est arrivé une ou deux fois qu'une minute et demie après l'injection on voyait déjà le visage rougir, comme si on avait coupé les deux nerfs sympathiques. Une demi-minute après, tous les phénomènes, rougeur, chaleur, sueur sont en plein développement. C'est-à-dire qu'en somme, deux minutes après l'injection, la sueur ruisselle et la salivation est abondante. Je ne dis pas qu'il en soit toujours ainsi, car il faut ordinairement cinq minutes ; mais j'ai vu les faits que je viens de citer. Vous voyez que ce médicament agit avec une rapidité presque incroyable et qui ne le cède, pour ainsi dire, pas à celle des substances médicamenteuses introduites dans les voies respiratoires.

Vous serez encore bien plus étonnés de cette rapidité si vous réfléchissez au temps nécessaire pour une circulation véritable, c'est-à-dire pour qu'un globule parcoure tout le cercle circulatoire. Au premier abord, vous pourriez croire que, puisqu'il y a environ soixante propulsions cardiaques à la minute, l'ondée arrive dans une fraction de minute du cœur à la radiale. Mais réfléchissez que ce ne sont pas les globules de sang qui étaient dans le cœur au moment de la systole, que vous sentez à la radiale. La pulsation du cœur

met en mouvement la colonne sanguine qui est au-devant d'elle ; c'est une propagation de proche en proche et non pas une translation du sang, du cœur jusqu'à la périphérie. Les expériences de Hering ont démontré qu'il ne fallait pas moins d'une minute pour qu'un globule sanguin fît le tour de la circulation. Par conséquent vous voyez que, pour que la pilocarpine agisse en deux minutes, il faut que l'absorption s'effectue avec la plus grande rapidité, puisque ce temps lui suffit à circuler et à être éliminée par les glandes salivaires et sudorales.

Telle est, dans un grand nombre de cas, la supériorité énorme de la méthode hypodermique ; car souvent il n'est pas seulement nécessaire d'agir vite, mais il faut encore introduire dans la circulation une quantité considérable de substance active ; or, cette rapidité d'introduction vous permet d'agir vite et d'introduire une grande quantité de principe actif.

Une autre particularité tout à fait digne d'intérêt est la constance des effets. Cette constance des effets est telle que Cl. Bernard[1], introduisant 3 millig. de curare tous les jours chez le même lapin, et répétant cette expérience pendant des semaines, a vu constamment se reproduire les mêmes phénomènes, dans le même délai et avec la même intensité. Il obtenait au bout de 20 minutes un commencement de curarisme modéré, qui durait invariablement 45 minutes ou peu s'en fallait. Eh bien, il est d'observation que quand vous introduisez, par toute autre voie, une substance active pourtant toujours la même, vous n'obtenez jamais cette constance de résultats. Et pourquoi ? Par des raisons que vous devinez

1. Cl. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857.

tous : c'est que, par l'estomac, il se fait des destructions, qu'il y a une absorption tantôt lente, tantôt rapide, et qu'elle s'exerce tantôt sur la totalité, tantôt sur une fraction de la substance active.

Maintenant, il y a aussi une question de puissance et d'intensité d'action qu'on a remarquée dès le début de la méthode. Par exemple ceux qui ont étudié l'action de la quinine ont vu que la quinine introduite sous la peau, quand, par hasard, elle ne déterminait pas de travail inflammatoire s'opposant à l'absorption, en quantité quatre ou cinq fois moindre, déterminait les mêmes effets physiologiques et thérapeutiques que des quantités quadruples ou quintuples données par l'estomac.

Quand il s'agit de l'atropine, la distance est plus considérable encore. J'ai vu un sujet à qui j'en avais donné 4, 6, 10 milligr. dans les 24 heures, ce qui est énorme, puisqu'un centigr. est une dose toxique, sans rien obtenir. Je me demandais si décidément il ressemblait aux herbivores ; mais l'injection d'un milligr. sous la peau a déterminé chez lui tous les phénomènes de l'atropisme.

Ce que je dis de l'atropine je puis le répéter de tous les médicaments qui ont été donnés comparativement, par les voies stomacale et hypodermique. L'avantage est toujours en faveur de cette dernière.

DIX-SEPTIÈME LEÇON

Injections hypodermiques.

Action proportionnelle des diverses substances par l'estomac et par la voie hypodermique. Causes de cette différence.
Accidents locaux des injections hypodermiques; accidents généraux.

MESSIEURS,

On a évalué la quantité de sulfate de quinine nécessaire en injection au 1/6 de celle qui serait nécessaire par la voie stomacale. Toutes les expériences que j'ai faites avec le bromhydrate de quinine, toutes celles qui ont été répétées après moi par M. le docteur Normand déposent en faveur de cette supériorité. C'est-à-dire que je ne crains pas d'affirmer que, sous la peau, 40 centigr. de quinine — aujourd'hui je dirais également de cinchonidine — donnent autant que 1gr,50 de sulfate de quinine par la voie stomacale. C'est-à-dire qu'en faisant matin et soir une injection de 20 centigr. de bromhydrate de quinine on arrive à conjurer les accès de fièvre, exactement comme si on avait fait prendre 1gr,50 ou 2 grammes de sulfate de quinine.

C'est là un grand résultat, et comme il peut être obtenu sans aucune espèce d'inconvénients pour le tissu cellulaire, vous voyez qu'il y a tout lieu d'y recourir et de faire de cela une méthode de traitement.

L'atropine, je vous l'ai dit, présente des écarts de doses plus considérables entre les deux méthodes. On peut dire que généralement 3 ou 4 milligr. par la voie stomacale donnent les mêmes effets que 1 par la voie hypodermique. Vous voyez

que c'est le même rapport à péu près que pour le sulfate de quinine.

Pour la morphine la différence est moindre, et l'injection de 1 centigr. par voie hypodermique ne vous donne pas des phénomènes de narcose plus prononcés que la quantité équivalente de sirop de morphine ou de laudanum donnée par l'estomac.

Mais il y a des cas dans lesquels cette différence est plus grande, c'est-à-dire qu'il y a des sujets chez lesquels la morphine, par voie stomacale, ne donne presque rien, tandis qu'elle agit bien en injection. Par conséquent, la constance est un des caractères fondamentaux de la méthode hypodermique.

Il est encore d'autres substances qu'il importe de comparer, suivant qu'on les emploie par l'une ou l'autre voie d'introduction.

L'aconitine ne présente pas non plus des effets très différents, au point de vue de l'intensité, suivant qu'on l'emploie sous la peau ou par les voies digestives. Mais c'est à la condition, qui à la vérité ne se réalise pas fréquemment, que l'estomac soit absolument sain, libre et apte à une absorption rapide. En effet, si l'estomac est dans un état saburral, s'il renferme encore des débris alimentaires avec tous les ferments qui les accompagnent, alors l'aconitine introduite dans l'estomac ne produira rien du tout. J'ai vu des gens qui ont pris des milligrammes de la meilleure aconitine et qui n'en ont, pour ainsi dire, pas ressenti les effets, parce que, je le répète, c'est une substance instable qui se détruit avec facilité en présence de tous les corps chimiques et surtout des ferments. Mais quand l'estomac est sain, la différence n'est pas très grande. Elle est ce-

pendant encore du simple au double. C'est-à-dire que s'il faut 1 milligr. pour produire des effets physiologiques notables et répondant aux besoins thérapeutiques, quand on donne l'aconitine par l'estomac, il n'en faut plus qu'un demi quand on introduit cette même substance sous la peau. C'est encore une différence qui a sa valeur, mais qui n'est pas aussi considérable que pour la quinine.

En revanche, il y aurait une substance, récemment introduite dans la méthode hypodermique, qui présenterait la particularité inverse, c'est l'ergotine. Il ne s'agit pas ici de l'alcaloïde de l'ergot, car on n'est pas sûr de le posséder, mais des extraits plus ou moins concentrés qui représentent les principes et l'action de l'ergot, non pas accrus, mais plutôt amoindris. Nous possédons d'un côté l'ergotine de Bonjean qui est un extrait alcoolique d'ergot, puis l'extrai plus concentré fait dans ces derniers temps par M. Yvon. L'extrait d'Yvon, qui est une liqueur légèrement teintée de topaze, est assez concentré pour que 1 gramme de cette liqueur équivaille à 1 gramme d'ergot, tandis que l'extrait plus ou moins dense de M. Bonjean est beaucoup inférieur à l'ergot lui-même. J'ai établi par mes propres expériences, qu'il n'en fallait pas moins de cinq fois autant que d'ergot pour produire les mêmes effets thérapeutiques. Mais cette solution d'ergotine a l'avantage de pouvoir être mise en potion et injectée sous la peau.

Les injections faites dans ces derniers temps sembleraient indiquer un écart énorme entre les effets hypodermiques et stomacaux. D'après ces injections, il semblerait qu'en introduisant 10 ou 15 centigr. d'ergotine de Bonjean on arrive à arrêter une hémorragie comme avec 1gr,50 de poudre d'ergot récente et par conséquent dans les meilleures conditions.

J'ai lieu de penser qu'il y a là des exagérations. Pour ma part, je n'ai pas vu d'effets qui me permettent d'attacher une si grande intensité d'action aux injections d'ergotine. J'ai vu des effets, mais je n'injectais pas moins de 25 centig. à la fois. J'ai vu, dans certains cas, l'hémorragie s'arrêter; mais, s'il faut en croire les observations récentes communiquées à la Société de thérapeutique, il y a quelques mois, ce serait une différence de 40 fois qui séparerait l'action de ces injections de l'ergot lui-même. En effet, on prétend que l'injection de 10 à 15 centigr. d'ergotine produit autant d'effet que 4 grammes d'ergot. Je ne l'admets pas. J'ai bien peur qu'on ait cru à tort saisir un rapport causal entre l'introduction de la substance et la cessation de l'hémorragie, et qu'on ait, en réalité, assisté à des arrêts spontanés et à des coïncidences.

Quoi qu'il en soit, il est indispensable de chercher à vous faire comprendre comment ces différents écarts peuvent exister et pourquoi il y a de si grandes distances entre l'intensité d'action de certaines substances introduites sous la peau ou données par l'estomac.

Il importe avant tout de savoir si la substance est destructible ou non dans les premières voies. Vous comprenez bien que, si vous introduisez une substance résistante dans l'estomac, elle finira par être absorbée. L'absorption se fera plus lentement que par la peau, mais enfin elle se fera, et il y aura un moment où elle arrivera en assez grande quantité dans les parenchymes, pour qu'elle détermine tous les effets dont elle est capable.

Dans ce cas, pas de différence entre les deux méthodes.

Il y a une autre circonstance, c'est l'adhésion plus ou moins forte de la substance introduite, dans les mailles du

tissu cellulaire et dans les organes au milieu desquels elle se répand. Cette adhésion est réelle.

Je vous ai montré pour l'aconitine l'extrême intensité des effets locaux et l'extrême durée de ces effets. Non seulement vous déterminez une sensation de brûlure cuisante et des élancements qui sont des sortes de fulgurations, mais encore vous voyez durer ces effets quasi indéfiniment, deux heures, par exemple. J'ai vu des sujets chez lesquels un après-midi tout entier avait été rempli par les souffrances déterminées par l'aconitine introduite sous la peau. Par conséquent vous voyez qu'elle reste là, qu'elle adhère. Cette adhésion a évidemment son importance, attendu que si la substance reste là, elle ne sera pas comme une autre emportée par la circulation qui va répandre au loin tous ses effets.

Il y a une troisième condition à la différence entre l'intensité des effets des substances introduites sous la peau et celle de leurs effets par les voies digestives. Ces effets peuvent dépendre du système sur lequel s'exerce leur action. Si les médicaments ou les poisons exercent leur action directement dans le sang, sur le sang lui-même, il est clair que lorsqu'ils pénétreront en grande quantité à la fois, cette action sera pour ainsi dire violente, foudroyante, instantanée. Si au contraire les substances exercent leur influence sur les centres nerveux, et si cette influence n'est exercée qu'à la faveur de la pénétration de ces substances dans les éléments du système nerveux, d'une sorte de combinaison temporaire avec ces éléments, il faut un temps durable pour qu'elle s'effectue, et vous aurez beau introduire dans la circulation une grande quantité de substance active capable de produire des effets sur le système nerveux, ces effets demandant toujours un certain temps pour se produire, il n'y

aura pas beaucoup d'avantage à introduire les substances par la voie hypodermique ou stomacale, parce que si elles ne se détruisent pas, elles seront absorbées d'une façon assez rapide pour pénétrer dans la circulation et de là dans les parenchymes.

Or ces combinaisons des substances avec les éléments existent. On a déjà reconnu un certain nombre de modifications sensibles des éléments histologiques du système nerveux, lorsqu'ils ont été imprégnés d'une énorme proportion de principes toxiques. Ces expériences sont à peine entreprises bien que les premières datent déjà de 10 ou 12 ans.

Elles montrent une voie nouvelle à parcourir et nous font comprendre ce qui avait été déjà indiqué par les considérations inductives, à savoir qu'il doit y avoir une pénétration des substances dans les éléments histologiques.

Je vais vous donner quelques exemples. Je suppose que vous introduisiez rapidement dans le sang du phosphore, de l'oxyde de carbone, du nitrite d'amyle, des anesthésiques, en un mot, de ces substances qui agissent directement sur le sang. Elles vont agir en produisant des sortes de coups de foudre. Si vous arrivez à les introduire par la voie sous-cutanée, qu'elles arrivent en grande masse dans la circulation, elles détermineront des effets qui, sans être aussi violents que par l'inhalation, s'en rapprocheront pourtant. Et il y aura là une distance énorme entre les effets produits par la voie sous-cutanée ou stomacale.

Si au contraire vous introduisez des substances qui agissent sur les centres nerveux, telle que la morphine, il y aura aussi des différences, parce qu'il faut que ces substances pénètrent dans les éléments histologiques, et pour cela il leur faut un certain temps; quand bien même vous les injectez par

voie hypodermique,il n'y aura toujours qu'une certaine proportion de ces substances qui pourra pénétrer à la fois dans les éléments. En d'autres termes, il se passe là quelque chose de comparable à ce que je vous ai décrit lorsque je vous ai parlé de l'oxygène. Je vous ai dit qu'on pouvait introduire dans les voies respiratoires de l'oxygène pur, à larges doses et que cet oxygène ne donnait pas lieu à des phénomènes d'excitation, à une combustion plus active, que l'hématose n'en était pas considérablement excitée; mais que cet oxygène pur qu'on avait inhalé restait en provision, et qu'alors on pouvait suspendre la respiration pendant un temps beaucoup plus long, après cette inhalation, qu'après celle de l'air ordinaire. Cela tient, vous disais-je, à ce qu'il n'y a qu'une certaine proportion de l'oxygène ingéré qui soit employée à la fois, proportion elle-même en rapport avec le nombre des globules sanguins. Ils n'en peuvent prendre qu'une certaine quantité, le reste sert à des respirations ultérieures.

Eh bien, je le répète, il y a dans les effets des substances dont il s'agit ici quelque chose d'analogue à cela; vous avez beau en introduire une très grande quantité à la fois, il n'y en a qu'une portion qui agisse, c'est celle qui est prise par les éléments histologiques.

Il reste maintenant à vous montrer quelques applications de ces principes. Je vous disais qu'on pouvait comprendre de la sorte comment certaines substances agissaient presque aussi bien par les voies digestives que par injection, et comment, pour d'autres, c'est le contraire qui a lieu.

Voici la morphine; d'une part elle est très stable, d'autre part elle a besoin de pénétrer dans les éléments histologiques du système nerveux; deux conditions qui font qu'elle

peut être introduite par l'estomac, puisqu'elle se détruit peu et qu'elle demande un certain temps pour s'introduire.

La quinine n'est pas dans les mêmes conditions; elle se détruit dans le sens réel du mot, — *destruere*, perdre sa structure. — Elle devient facilement de la quinidine et de la quinicine, quinidine qui est presque sans action, et quinicine qui n'en a plus du tout. Vous comprenez donc que la quinine, sans disparaître (car vous prendriez les matière contenues dans la cornue stomacale, vous y retrouveriez votre alcaloïde), peut devenir dans l'estomac ce reste qu'on retrouve dans les urines. Car lorsque vous avez introduit dans la circulation un gramme de sulfate de quinine, vous retrouvez dans les urines 85 centigrammes d'un alcaloïde isomère avec la quinine; c'est de la quinidine ou de la quinicine. C'est ce genre de destruction qui empêche la quinine d'agir à peu près aussi bien par la voie stomacale que quand elle est introduite par la peau.

Elle a besoin de pénétrer dans les éléments du tissu nerveux; mais elle résiste moins que les alcaloïdes de l'opium introduits dans l'estomac: aussi y a-il un écart du simple au quintuple quand on compare l'action des deux modes d'introduction.

Un mot maintenant sur les accidents locaux des injections, avant de vous donner un jugement sur la valeur de la méthode hypodermique.

Les accidents locaux peuvent être divisés en accidents actuels traumatiques et en accidents ultérieurs dus à l'activité propre des substances employées.

Le premier de tous les accidents, celui qui se présente encore assez fréquemment, c'est une douleur vive, aiguë, déchirante, produite dans une région plus ou moins circon-

scrite et qui est due à ce que l'aiguille a rencontré un filet nerveux. Cela n'est rien du tout, cette douleur ne persiste pas.

Un second accident, qui peut avoir, dans certains cas, un peu plus de gravité, c'est la pénétration de l'aiguille dans l'intérieur d'un vaisseau passablement volumineux. Il en peut résulter deux accidents secondaires : ou bien une petite hémorragie qui effraye beaucoup les sujets pusillanimes, hémorragie intérieure, espèce de petit trombus qui laisse une ecchymose; ou bien, dans un certain nombre de cas, l'accident grave dont je vous ai parlé dans la dernière leçon et qui frappe d'une sorte de sidération le sujet chez lequel l'introduction de la substance s'est faite d'une manière directe dans le système veineux. Alors on peut assister à une scène émouvante : perte de connaissance qui s'accompagne d'une pâleur mortelle, de coma, de stertor. Quelque chose d'épouvantable! Mais rassurez-vous. Je ne vous dis pas de ne point y regarder; mais il est excessivement rare que ces accidents soient mortels, à moins que vous ne tombiez sur quelqu'un affecté de maladie organique du cœur.

Il y a maintenant un autre petit accident bien léger, mais qui pourrait vous préoccuper, si vous l'ignoriez; c'est un emphysème localisé autour de la piqûre, emphysème quelquefois assez notable. Il a deux origines et peut exister avec toutes sortes de substances; il peut être dû à ce que vous vous y êtes mal pris, à ce que vous n'avez pas fait sortir toute la quantité d'air contenue dans votre seringue, et que vous l'avez introduit en certaine proportion dans le tissu cellulaire. Cela n'est rien. Mais depuis qu'on a fait des injections hypodermiques de chloroforme, on a noté un

emphysème plus considérable et plus persistant autour de la piqûre. On observe presque immédiatement une crépitation semblable à celle de l'emphysème dû au charbon ou à une rupture pulmonaire. Cet emphysème-là, nous ne savons pas à quoi l'attribuer; mais si vous voulez que je vous dise ce qui me paraît probable, c'est qu'il est dû à la volatilisation du chloroforme, qui est cependant moins volatil que l'éther, mais qui possède encore une tension de vapeur considérable à 37°. Je crois que c'est là la cause de ces emphysèmes qui, en tous cas, ne paraissent pas avoir d'importance.

Je passe aux accidents ultérieurs. Il y a d'abord l'exagération de tous les effets physiologiques des substances introduites sous la peau, puisque je vous ai dit tout à l'heure qu'il y avait des effets considérables produits par les substances dans le lieu de leur injection. Si vous ne proportionnez pas les doses, vous pouvez déterminer des effets toxiques au lieu d'effets thérapeutiques. Par conséquent le remède est à côté du mal.

Viennent enfin les effets qui résultent de l'introduction de ces mêmes substances dans une veine. Ces phénomènes-ci sont inopinés; les autres, vous pouvez les prévoir et par conséquent y parer en employant des doses modérées. Lorsque l'introduction dans la veine a lieu, c'est une autre affaire; vous assistez à ces phénomènes graves dont je viens de vous parler, et vous êtes, un moment, fort embarrassés. Je vous dirai quels sont les moyens de prévenir ces accidents.

Mais j'ai d'abord à vous parler de certains troubles de sensibilité, troubles irritatifs, qui sont déterminés par les substances actives introduites sous la peau. Les troubles de sensibilité sont une exagération des troubles normaux. Je

vous ai dit que toujours le malade percevait une petite bouffée de chaleur, une cuisson et présentait habituellement une sorte d'érythème. Lorsque les phénomènes se réduisent à cela, et même à une petite plaque d'urticaire, ils n'ont pas grande signification. Il n'est en plus de même à un second degré : ces phénomènes irritatifs peuvent alors prendre une certaine valeur. Lorsque l'inflammation donne lieu à un nodus inflammatoire, il y a déjà là un petit inconvénient qu'il faut éviter. Cé nodus est en rapport avec deux circonstances; la nature de la substance d'abord : il semble, par exemple, que la picrotoxine ait le don de produire des exsudats plus considérables que les autres substances.

Chez une femme que je traitais pour une paralysie labio-glosso-pharyngée et chez laquelle j'avais obtenu un succès assez considérable, puisqu'elle baissait chaque fois que je cessais les injections, au bout d'une quinzaine d'injections, je m'aperçus que ses bras avaient l'air de sacs de noisettes. J'ai eu l'occasion d'observer cela dans un autre cas, mais je ne répondrais pas que ce soit là un fait général.

La seconde circonstance, c'est que ces nodus sont produits par la présence dans la substance qu'on insère sous la peau de corpuscules plus ou moins irritants. Il faut que vous ayez le plus grand soin, quand vous faites une injection, de bien regarder votre solution, attendu que la moindre parcelle de substance minérale, d'une substance organique, d'une algue qui se développe si facilement, suffit ordinairement à provoquer un travail subinflammatoire qui persiste. Et quelquefois au bout de quinze jours, trois semaines, vous retrouvez encore des nodus sous la peau. Voilà les deux circonstances principales dans lesquelles se produisent ces

nodus. Mais ce n'est là encore que quelque chose de peu d'importance.

Dans certains cas les choses vont plus loin et l'on observe autour de la piqûre non seulement un nodus inflammatoire, mais un empâtement plus ou moins large, œdémato-phlegmoneux, qui inquiète le malade et qui doit vous inquiéter aussi, car il pourrait passer à la suppuration. C'est un véritable accident, qui lui-même a quelque valeur, et qui, en outre, en a une autre en ce sens que, si vous êtes obligé de répéter les injections sur le sujet, la multiplicité de ces abcès finirait, vous en conviendrez, par avoir une certaine importance, car la fièvre traumatique vous empêcherait de continuer le traitement. Ce sont là des accidents fréquents avec certaines substances comme les sels de mercure ou le sulfate de quinine. Mais ne parlons plus de ce dernier, puisque le bromhydrate vous met aujourd'hui complètement à l'abri des accidents qu'il provoque.

Ce n'est pas tout ; il y a un cinquième degré dans lequel il se fait une plaque gangréneuse. Je ne parle pas de ces plaques déterminées par l'introduction de la substance dans le derme, mais du sphacèle venant à la suite du travail inflammatoire et venant le compliquer par suite de la suppression de toutes les voies d'irrigation de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané. Ce sphacèle a un double inconvénient : dans le moment même il est fort désagréable, puis plus tard il laisse de véritables cicatrices, des macules indélébiles.

Il n'y a pas un rapport nécessaire entre les différentes affections et les différents accidents qui peuvent être déterminés par les substances introduites sous la peau. On voit des substances qui déterminent une violente douleur et jamais d'inflammation ; on voit des substances qui n'éveillent au-

cune espèce de sensibilité et qui produisent des nodus; on en voit d'autres qui ne produisent pas de douleur et qui donnent lieu à la suppuration. Voici par exemple la picrotoxine: on ne la sent pas et elle produit toujours un nodus. Voilà au contraire l'aconitine, c'est une douleur effroyable, telle que les malades soulagés de leur névralgie renoncent à l'emploi du remède; mais d'inflammation jamais, à moins que vous n'ayez introduit des algues sous la peau. Vous voyez que la douleur et l'inflammation ne marchent pas toujours de pair.

Je viens de vous faire voir quelles sont les différences dans les résultats suivant la nature de la substance employée; il y a des différences non moins grandes, suivant le sujet qui reçoit l'injection.

Il y a des sujets chez lesquels vous verrez se produire très facilement des hémorragies; ce sont ceux chez lesquels existe la diathèse hémorragique. Mais il n'est pas nécessaire qu'il y ait diathèse; il suffit qu'il y ait dans de certaines régions des conditions analogues à celles du scorbut, pour que les mêmes phénomènes d'hémorragie se produisent. Par exemple, si vous faites des injections dans des membres immobilisés depuis longtemps et affectés de ce que M. Cloquet a désigné sous le nom de *scorbut local*, vous verrez les piqûres y donner lieu à de petites hémorragies. Ce qui existe là sous l'influence d'un traumatisme qui a forcé à l'immobilisation, existe également dans les maladies spontanées.

J'observe dans ce moment à Beaujon un malade qui présente une trophonévrose de la moitié supérieure droite du corps. En même temps qu'il a des douleurs, il présente des phénomènes d'atrophie musculaire. Mais tandis que les organes

nobles, ceux qui ont une structure particulière comme les muscles, s'atrophient, le tissu cellulaire, organe banal, organe de remplissage, augmente d'épaisseur. Aussi trouverez-vous chez cet homme, partout où les muscles ont disparu, un tissu adipeux sous-cutané très épais. Eh bien, je ne puis pas faire traverser cette région par l'aiguille, sans qu'il y ait hémorragie.

Il y a des sujets qui sont exposés aussi à tous les accidents inflammatoires que je vous ai décrits, et aux accidents les plus graves, aux phlegmons gangréneux. Ce sont ceux qui sont dans des conditions générales de santé plus ou moins mauvaises, ceux qui sont sous le coup d'une de ces diathèses qui modifient profondément la nutrition ou bien qui sont arrivés à la période ultime d'une maladie chronique, avec fièvre hectique: ainsi chez les tuberculeux arrivés à la dernière période, ainsi chez ceux qui sont sous le coup d'une fièvre typhoïde, ainsi dans les affections puerpérales où la suppuration s'empare si facilement de tous les petits traumatismes, même de celui que détermine par une injection, ainsi chez les diabétiques albumineux et sucrés; chez tous ces malades, vous avez très facilement la suppuration. La conséquence pratique à tirer de ces considérations est celle-ci : il ne faut pas introduire de médicaments par la voie hypodermique chez les sujets qui sont dans ces mauvaises conditions, pour deux raisons : la première, c'est qu'ils n'agiront pas très bien, et la seconde, c'est que vous aurez facilement l'air de leur avoir nui alors que vous vouliez les soulager.

Je reviens aux accidents généraux, qui se réduisent, je vous l'ai dit, à la pénétration des substances actives dans le système circulatoire. Voici ce qu'il faut faire pour empêcher

autant que possible ces accidents. Il faut, bien entendu, explorer du regard la région sur laquelle vous voulez faire une injection, et éviter toutes les lignes bleuâtres. Vous éviterez aussi, bien entendu, les gros troncs veineux que l'anatomie vous a appris à connaître. Il faut aussi que l'aiguille soit dirigée parallèlement à la direction générale des veines de la région; en général cette direction est aussi celle de l'axe du membre. Il faut aussi que vous dirigiez l'aiguille du centre vers la périphérie, c'est-à-dire du point d'attache du membre vers son extrémité libre. Lorsque en dirigeant ainsi l'aiguille vous avez le malheur d'entrer dans une veine, l'absorption est toujours moins rapide que si vous poussez l'injection dans le sens du courant sanguin. On pourrait ajouter à cela la précaution recommandée par Béhier : c'est d'introduire d'abord l'aiguille seule, pour voir s'il ne sort pas une goutte de sang; puis, s'il ne sort rien, de faire l'injection. Mais ce procédé ne donne pas toute espèce de garantie, et voici pourquoi : il y a d'abord à craindre une inquiétude vaine, qui peut résulter de la sortie de quelques gouttes de sang, sortie en rapport avec les conditions du tissu cellulaire. Il peut y avoir aussi une fausse sécurité, parce que si vous avez introduit votre aiguille le long de la paroi d'une veine, il se peut que quand la pression ne s'exerce pas en sens rétrograde, il n'y ait pas de reflux dans l'intérieur de la canule, et même quand cela serait, il se peut que la canule soit tellement petite que cela ne suffise à empêcher la sortie du sang. Vous pourrez donc avoir une sécurité trompeuse, et par conséquent ce procédé ne vous met pas complètement à l'abri des accidents.

DIX-HUITIÈME LEÇON

Méthode hypodermique. — Acupuncture. — Transfusion.

Substances auxquelles la méthode hypodermique ne saurait convenir; inconvénients de la méthode; ses avantages dominent.
Acupuncture, électro-puncture, méthode des injections parenchymateuses dites substitutives; théorie et critiques de la substitution.
Introduction des médicaments par le système vasculaire, histoire de la transfusion; principes.

MESSIEURS,

Outre les inconvénients qui sont attachés à la méthode des injections hypodermiques, il faut reconnaître que cette méthode n'a pas toujours la supériorité que nous avons admise par rapport aux autres voies d'introduction. Par exemple on voit des sujets — le fait est, il est vrai, exceptionnel — qui sont à peu près aussi sensibles à une matière telle que l'atropine, lorsqu'elle est introduite à la dose d'un ou deux milligrammes dans les voies digestives, que quand elle est introduite dans le tissu cellulaire sous-cutané. C'est un cas rare, mais je devais vous le signaler.

Il y a enfin des infériorités attachées à la méthode hypodermique. Par exemple, il est impossible d'introduire des substances qui ne peuvent agir qu'à doses massives : le nitrate de potasse. Il en est de même de l'huile de foie de morue et de toutes les autres substances qui demandent à être introduites à doses considérables, relativement à celles que peut tolérer le tissu cellulaire.

Il en est de même des matières alimentaires. Je vous ai bien dit au début de l'exposition de cette méthode qu'on avait été jusqu'à introduire des substances pouvant servir d'aliments, mais on les a introduites en si petite propor-

tion que l'alimentation par cette voie est à peu près illusoire.

Il y a encore une autre infériorité relativement aux médicaments insolubles par eux-mêmes. Il est clair que, quand il s'agit d'introduire des corps huileux, ils ne trouveront pas dans le tissu cellulaire les éléments nécessaires à leur dissolution.

Il y a d'autres substances qui peuvent être dissoutes à la faveur des acides; supposez l'oxyde de zinc; il deviendra soluble à la faveur des acides chlorhydrique ou sulfurique; mais les chlorures de zinc sont des substances irritantes, cathérétiques, caustiques et qui par conséquent ne peuvent être introduites sous la peau.

Il est encore d'autres substances qui sont solubles directement, mais très irritantes: l'acide phénique, la créosote, le perchlorure de fer. Il est clair qu'on ne saurait les introduire par la voie hypodermique; elles détermineraient des phlegmons.

Il y a encore des circonstances dans lesquelles les substances médicamenteuses ne peuvent pas être introduites par la voie sous-cutanée, c'est lorsque, par exemple, vous avez affaire à des substances qui doivent être prises avec les aliments, parce que pendant la digestion elles sont mieux attaquées. Ce sont des substances qui deviennent solubles pendant le travail digestif ou qui, en tous cas, doivent être mêlées à la masse chymeuse et arriver avec les aliments eux-mêmes dans la circulation; ce sont ces médicaments qu'on appelle des *eutrophiques* que j'ai appelés *histogéniques*, c'est-à-dire qui servent à faire des éléments histologiques, tels que les phosphates calcaires, l'huile de foie de morue, le fer lui-même, qui est aussi un aliment proprement dit. Les altérants

eux-mêmes, comme certaines préparations arsenicales, demandent à être pris au moment du repas. On a conseillé aussi de donner à ce moment les préparations de phosphore, parce qu'elles passent mieux dans ces conditions. Je le répète, il y a là une infériorité.

Enfin lorsque vous aurez besoin d'exercer une action topique sur la totalité ou sur les éléments d'une certaine muqueuse, telle que celle des voies respiratoires et surtout celle des voies digestives, vous aurez assurément à donner la préférence à l'introduction par inhalation dans le premier cas et à la voie stomacale dans le second. Et ici vous allez voir qu'il y a une particularité intéressante à connaître.

Les vomitifs sont de deux espèces, comme je l'ai établi depuis longtemps, et comme je le disais encore récemment à l'Académie. Il y a des vomitifs qui agissent à la périphérie, sur les extrémités nerveuses des nerfs de l'estomac, la paire vague, ou bien sur les extrémités nerveuses des émanations du plexus solaire; mais il y en a d'autres qui agissent au contraire sur le bulbe.

Les premiers agissent à la manière d'une indigestion; les seconds à la manière de la méningite.

Le type de cette dernière catégorie de vomitifs est l'apomorphine. Elle semble, d'après toutes les expériences, agir sur le système nerveux central, en exerçant son influence sur le bulbe.

Mais la plupart des autres vomitifs, le tartre stibié lui-même et surtout les vomitifs tirés du règne végétal, agissent directement sur la muqueuse stomacale et sur la muqueuse intestinale. Eh bien, ces derniers, l'ipéca et toutes les espèces d'ipéca, toutes les plantes qui sont émétiques semblent agir — cela est certain pour plusieurs d'entre elles — di-

rectement sur la muqueuse gastro-intestinale. La preuve en est facile à donner, et la voici : lorsque vous introduisez de l'ipéca ou de l'émétine, puisqu'on peut se servir du principe neutre actif de l'ipéca, vous obtenez avec 16 ou 20 centigrammes, des vomissements aussi actifs qu'avec 1gr,50 ou 2 grammes d'ipéca.

Lorsque vous introduisez cette même émétine en injection hypodermique, il vous faut 20, 30 centigrammes pour obtenir des effets plus longs à paraître et moins intenses que ceux que vous obtenez avec une dose moindre introduite par l'estomac. Et, chose curieuse, quand l'expérience est faite sur les animaux et qu'on les sacrifie, on trouve l'émétine dans le tube digestif. C'est-à-dire qu'introduite dans le tissu cellulaire, elle a été obligée de se faire absorber préalablement, de circuler, de venir avec le sang artériel au contact des organes qu'elle excite, quand elle est introduite dans les voies digestives ; et ce n'est que lorsqu'elle a été sécrétée qu'elle se trouve en proportion notable dans le tube digestif, qu'alors elle commence à produire ses effets.

Voilà quelque chose de bien étrange, n'est-il pas vrai? Vous voyez donc que quand il s'agit soit de provoquer le vomissement, soit l'hypercrinie intestinale, il ne faut pas employer la méthode hypodermique ; je dis hypercrinie, car à faible dose l'émétine détermine seulement l'état de nausée et une hypercrinie intestinale, rappelant alors les effets que l'ipéca détermine quand on l'introduit directement dans la fin de l'intestin, contre les affections chroniques des pays chauds désignées sous le nom de *dysenterie* avec lésions plus ou moins avancées de la muqueuse digestive; dans ces conditions, quand vous avez pour but d'agir sur un certain appareil qui soit directement accessible d'une autre façon, il est clair

qu'il vaut mieux ne pas employer, par la méthode hypodermique les substances qui ne pourraient agir de cette façon qu'à doses plus élevées et, par conséquent, dans des conditions beaucoup moins favorables.

J'ajouterai, parmi les petites défectuosités de la méthode hypodermique qu'elle exige généralement l'intervention de la main de l'homme de l'art. Car dans la plupart des cas le malade ou l'entourage ne nous offrent pas toute espèce de garantie contre les accidents, dans le cas où on le laisserait opérer lui-même. Cependant il y a un certain nombre de cas dans lesquels les malades eux-mêmes ou leurs gardes font très bien les injections, de telle sorte que cet inconvénient n'est pas pour la méthode un vice rédhibitoire.

En somme, je conclurai que, malgré tout, la méthode hypodermique se distingue de toutes ou de presque toutes les autres par un ensemble de qualités qui se montrent sous un aspect tellement important, que cela doit faire passer sur les inconvénients que cette méthode peut présenter, au moins dans le plus grand nombre des cas.

Avec cette méthode, nous avons tout à la fois la rapidité d'action, la constance des effets, leur intensité plus grande et une sécurité absolue au point de vue des effets physiologiques et thérapeutiques, puisque nous sommes sûrs que tout ce que nous voulons introduire est introduit. Et puis enfin nous arrivons là, par un dosage inexact, à une précision qu'il est impossible d'atteindre avec toutes les autres méthodes. En somme, c'est une méthode vraiment scientifique. Aussi toutes les fois qu'elle est applicable, il faudra l'appliquer. Quand on veut mesurer les effets des différentes substances, c'est toujours à elle qu'on a recours et c'est grâce à elle qu'on a pu arriver à des résultats aussi précis et aussi

concluants que ceux qui ont été obtenus en Angleterre, par Fraser par exemple, sur les principaux alcaloïdes et sur leurs actions réciproques.

J'arrive maintenant à vous parler d'une autre voie d'introduction : le tissu cellulaire profond, les organes profonds, les ganglions lymphatiques. Cette méthode d'introduction dans la profondeur même des organes a pris, dans ces derniers temps, un certain développement, mais elle n'est pas très jeune, malgré cela.

Il y a une cinquantaine d'années on a introduit dans la médecine l'acupuncture qu'on empruntait à l'extrême Orient, et plus tard on y a joint l'électricité, ce qui a constitué l'électropuncture. J'ai vu cette méthode jouir encore d'une certaine faveur ; j'ai même enfoncé des aiguilles de platine dans la cuisse de gens qui se plaignaient de sciatique, et je l'ai fait sous la direction de mon illustre maître, Lallemand de Montpellier. M. Jules Cloquet a écrit un livre[1] dans lequel il a fait ressortir les bienfaits de cette méthode, et cela non seulement sur les récits faits par les médecins étrangers, mais aussi d'après des observations faites par lui-même.

A cette époque, Fabré conçut la pensée, connaissant certains faits relatifs à l'électricité, d'introduire par son aide des substances actives dans la profondeur des organes d'un membre. Une aiguille de platine est implantée dans cet organe à la profondeur qu'on juge nécessaire, pour atteindre le point que l'on veut toucher : cette aiguille est en communication avec une pile contenant une solution telle que du sulfate de cuivre. Il est clair que si l'aiguille est en communication avec le pôle négatif, par exemple, ce pôle trans-

1. Cloquet, *Traité de l'acupuncture;* Paris, 1826, 1 vol. in-8.

portera les substances électro-positives qui viendront s'y rendre ; la substance ira donc jusqu'à la profondeur des organes porter ses effets. Si au contraire la connexion a lieu avec le pôle positif, ce sera l'inverse, ce sont les substances provenant de la composition de la solution, et qui jouent le rôle de corps électro-négatif, qui seront transportées, qui viendront se diriger du côté du pôle positif. Alors nous aurons de ce côté-là l'iode par exemple, le chlore, l'arsenic ou le phosphore.

Fabré a appliqué cette méthode à un certain nombre de cas où il s'agissait de provoquer la résolution d'engorgements chroniques, et dans quelques-uns il paraît avoir obtenu de bons résultats.

Cette méthode est aujourd'hui complètement abandonnée, personne n'y a plus recours. Néanmoins il y a des cas dans lesquels peut-être on pourrait l'utiliser, comme par exemple lorsqu'il s'agit de détruire des myômes utérins; il ne serait peut-être pas mauvais de porter dans leur intérieur des substances capables de nécroser ces corps. On y a renoncé à cause de la difficulté d'application, et aussi parce que le courant ne transporte pas toujours facilement des substances actives, bien qu'il y ait certaines modifications apportées au dispositif instrumental d'autrefois.

Cette méthode a fait place dans ces dernières années à une méthode qui dérive de celle des *injections hypodermiques* en ce sens qu'elle a pour instrument une seringue de Pravaz plus ou moins agrandie. C'est la méthode de mon ancien disciple M. le professeur Luton de Reims [1]. Placé en face d'un certain nombre de cas rebelles aux moyens ordinaires, comme par exemple ces énormes ganglions lymphatiques du

1. Luton, *Traité des injections sous-cutanées à effet local*, Paris, 1875.

portera les substances électro-positives qui viendront s'y cou qui se prolongent jusque dans l'intérieur de la cavité thoracique, et contre lesquels tout échouait, il a pensé que peut-être si on parvenait à faire sinon résoudre, du moins fondre, par un procédé quelconque, ces tumeurs on aurait fait quelque bien au malade. Il a donc fait ceci : il a introduit une canule, un trocart explorateur plus ou moins fin dans le tissu qu'il s'agit de modifier; cela fait, il attend pour voir quelle est la nature du liquide qui s'écoule, et d'après cet examen, il se décide ou non à pratiquer l'injection qui doit modifier l'organe malade, soit en y provoquant une inflammation plus ou moins violente,soit simplement en déterminant là des modifications dans sa sensibilité ou dans sa nutrition. A la rigueur, cette méthode ne rentrerait pas dans le cadre que je me suis tracé, en ce sens qu'il ne s'agit pas là de faire pénétrer dans la circulation des substances destinées à produire des effets diffusés. Néanmoins, comme dans un certain nombre de cas particuliers, la substance s'introduit dans toute l'économie par cette voie, et que d'ailleurs il est bon de vous faire connaître cette méthode qui est une sorte d'annexe de la méthode hypodermique, je vais y insister un peu.

Cette méthode détermine surtout des phénomènes d'irritation ou même de phlogose plus ou moins avancée, de suppuration et quelquefois même, sans le vouloir, de gangrène. On emploie surtout l'alcool, la teinture d'iode plus ou moins concentrée, le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent. Tous les effets qui relèvent de ces différentes substances, M. Luton a de la tendance à les mettre sur le compte d'une *substitution*.

Or, toutes les fois que j'en trouve l'occasion, je combats

cette dénomination, parce qu'elle n'est pas scientifique. On veut substituer le bien au mal, une maladie légère à une maladie plus grave, une marche rapide à une marche plus lente. Mais vous voyez que cette expression au point de vue où on se place, n'a pas de valeur : on envisage un but thérapeutique et on exprime le résultat; on croit qu'on a mis quelque chose à la place d'autre chose; mais ce n'est pas là une véritable action physiologique. Vous allez voir que cette méthode substitutive a créé les plus grands embarras.

Trousseau a appelé cela de la *médecine homéopathique*. Les homéopathes en ont tiré parti et ils citent toujours Trousseau comme ayant été des leurs. Il a eu beau protester et s'écrier : « Je disais seulement que c'était une autre inflammation à la place de la première, qui emportait le premier travail à la faveur d'une excitation plus grande; » rien n'y a fait. Je vais vous montrer que cette expression était doublement malheureuse, elle ne répondait même pas à une idée scientifique.

Voici, par exemple, le chlorure de sodium qu'on injecte dans une région où existe de la douleur, on dit : le chlorure de sodium détermine une douleur aiguë, qui se substitue à la douleur chronique. Ce n'est pas cela qu'il faut dire; c'est ceci : le chlorure de sodium détermine une irritation très vive et à la faveur de ce travail qui n'a pas de durée, il s'est produit une sorte d'épuisement nerveux, exactement comme vous le voyez chez les gens sidérés par de grands traumatismes. C'est ce que Dupuytren appelait *saignée nerveuse*. Mais la douleur momentanément disparue revient bientôt après.

Voici la teinture d'iode qui résout des engorgements: c'est une inflammation aiguë que vous avez substituée à une inflammation chronique. Oui, le travail inflammatoire a été

excité, mais ne s'est-il fait que cela ? L'iode a-t-il perdu ses qualités de résolutif, lorsqu'on l'emploie en faible proportion, ou bien, dans le cas contraire, d'agent de phlogose ? Et à la faveur de cette résolution qui constitue l'un des effets propres de l'iode, à la faveur d'un travail de suppuration, la tumeur a pu disparaître. Mais ce n'est pas là de la substitution.

Quand il s'agit de nitrate d'argent c'est encore la même chose : il ne substitue rien, il produit une escarre dans la profondeur des organes où on le dépose et cette escarre est éliminée par suite de suppuration.

Nous connaissons cela, on opère de cette façon depuis très longtemps ; à l'aide du fer rouge, à l'aide d'un cautère on détermine des fontes purulentes et des résolutions consécutives.

Le nitrate d'argent, là non plus, n'a pas encore substitué une inflammation particulière à une autre inflammation. Par conséquent, vous le voyez, dans les cas qui ressortissent à cette méthode, il n'y a pas lieu d'employer ce mot de *substitution.*

Voici un autre exemple employé autrefois pour appuyer cette façon de parler. On disait : Vous avez affaire à une ophtalmie purulente des armées ou des nouveau-nés, contagieuse en un mot. Vous introduisez entre les paupières du nitrate d'argent et vous substituez à l'inflammation spécifique une autre inflammation franche, violente, mais enfin qui fait disparaître l'inflammation contagieuse. Vous ne faites pas cela. Lorsque vous avez introduit du nitrate d'argent entre les paupières chez un enfant qui a une ophtalmie purulente, vous avez détruit le contage, et si vous pouviez le détruire sans provoquer d'inflammation, vous auriez mieux fait encore. En d'autres termes, vous voyez qu'on arrive toujours dans cette méthode substitutive à expliquer les faits

par un certain nombre de lois autres que celles qui sont censées en rendre compte. Ce sont des faits artificiellement rassemblés.

Le professeur de Reims qui a mis en avant ces injections a bien été un peu précédé dans cette voie. Je ne vous dirai pas que Nélaton introduisait dans les furoncles, devenus presque des anthrax, quelques gouttes d'alcool pour les faire avorter, cela rentrerait plutôt dans la méthode entodermique; mais Jobert de Lamballe a déjà proposé d'introduire quelques gouttes de teinture d'iode dans les épididymes engorgés. Quoique l'on puisse encore joindre à ces exemples antérieurs à Luton les injections dans des cavités séreuses telles que la tunique vaginale, cependant il faut rapporter au professeur de Reims le mérite qui lui appartient. Il a élevé tous ces faits à la hauteur d'une méthode générale, et, certainement dans un certain nombre de cas, il a obtenu des résultats intéressants. Il est vrai que dans d'autres ils furent nuls ou fâcheux, et illusoires le plus ordinairement.

L'injection parenchymateuse a été dirigée contre des névralgies rebelles et d'abord contre la sciatique. On tremble *à priori* à la pensée qu'on va introduire jusqu'au voisinage du sciatique altéré, dans sa fonction au moins, des substances telles qu'une solution concentrée de nitrate d'argent, capable de déterminer une inflammation phlegmoneuse autour d'un nerf si important. Qu'on se rassure. Sans doute le nitrate d'argent et les autres substances plus ou moins caustiques, introduites par Luton et par d'autres, ont déterminé dans les régions cellulaires profondes ces phénomènes de phlogose et de suppuration; mais par bonheur il y a une soupape ouverte à ces produits de l'inflammation suppurative, c'est le trajet lui-même de

l'aiguille. Quand ce trajet s'est bouché, des accidents sont survenus; mais il reste souvent ouvert parce qu'en retirant l'instrument, on laisse presque toujours quelques gouttes de la solution caustique dans l'intérieur du trajet. Alors au bout de quelques jours on voit sortir les matières plus ou moins séreuses, plus ou moins purulentes sans avoir causé un grand dommage au nerf dans le voisinage duquel l'inflammation est établie. Mais, je le répète, c'est grâce à cette circonstance qu'on ne voit pas souvent des accidents plus considérables survenir. En tous cas, je vous mets ici en garde contre des illusions partagées par de bons esprits : c'est que ce n'est là qu'un soulagement d'un moment, et que le plus souvent après avoir vu se produire une espèce de calme, on voit les choses repartir comme de plus belle et la névralgie recommencer. J'ai eu l'occasion d'être témoin d'un fait de ce genre, chez un des hommes les plus éminents de la profession médicale qui, malgré moi, voulut se faire faire des injections de nitrate d'argent. Elles produisirent des abcès, mais absolument rien au point de vue thérapeutique.

J'arrive maintenant à la dernière des voies d'introduction, l'introduction par le système vasculaire et, bien entendu, particulièrement par les veines, puisque c'est là le point le moins dangereux.

Cette introduction est déjà vieille; elle date de plus de deux siècles, car la première injection dans les veines a été pratiquée en 1665. Ce n'est pas qu'on ne trouve des traces d'introduction dans les veines remontant beaucoup plus haut. Il y a par exemple des vers d'Ovide qui semblent indiquer qu'on avait pratiqué ou qu'il croyait à la possibilité de pratiquer des injections intra veineuses, des transfusions de sang

en particulier, car il dit[1] : « Retirez-moi ce vieux cruor afin que je puisse emplir mes veines vidées par un sang juvénile. »

On a pris cela au pied de la lettre et on a cru que c'est la transfusion qu'il désigne. Évidemment c'est là une image. Il disait tout simplement : Que je voudrais voir sortir ce vieux sang pour le remplacer par un sang plus jeune, plus généreux ! Ou peut être : que si on lui retirait tout son vieux sang il lui en reviendrait un plus jeune. Mais si nous quittons la fable et la poésie, nous voyons que les injections intraveineuses de sang remontent cependant encore assez loin.

Rien là, cependant, d'absolument authentique, c'est pour cela que je ne vous ai pas dit qu'on les connaissait depuis quatre siècles. Cependant il y a un fait qui paraît indiscutable, c'est celui qui est relatif à Innocent VIII, qui, étant tombé dans un état de marasme assez profond, fit venir un médecin juif qui eut l'idée de lui transfuser du sang. Le sang fut emprunté à trois petits garçons qui en périrent, probablement parce qu'on leur en avait trop tiré. Cette opération se pratiquait en 1492, c'est-à-dire l'année même de la découverte de l'Amérique. L'opération n'empêcha pas Innocent VIII de mourir ainsi que les trois enfants, de façon que le médecin juif fut obligé de s'enfuir.

On dit aussi que, en 1615, Libavius, dont le nom est célèbre en chimie, aurait pratiqué une transfusion, mais cela n'est pas sûr; les détails manquent, je ne m'arrêterai pas à cette objection que cela aurait eu lieu quatre ans avant la découverte de la circulation par Harvey, car il n'était pas nécessaire qu'on la connût pour savoir qu'il y avait du sang dans les veines.

1. Ovide, *Métamorphoses*, liv. VII.

Mais nous arrivons à 1665, à une période vraiment scientifique, qui commence à Oxford, où l'on eut l'idée d'infuser d'abord des médicaments dans les veines des animaux. On en fit la proposition à l'évêque d'Exeter qui l'adopta; il faut croire qu'en ce temps-là les évêques ne faisaient pas partie de la Société protectrice des animaux. Cela fit naître l'idée qu'on pourrait peut-être bien injecter des médicaments dans les veines de l'homme, et peut-être aussi du sang. C'est là le point de départ de la méthode telle que nous la connaissons aujourd'hui.

C'est en 1665 que Lower pratiqua la première transfusion de sang. Il fut suivi de près en Allemagne par Kaufmann.

Un moment on put croire, d'après les résultats annoncés, qu'on était en possession d'entretenir une perpétuelle jeunesse, de rajeunir même ceux qui avaient eu le tort de se laisser vieillir. Mais il arriva des accidents et le parlement de Paris prit un arrêté qui entourait l'exécution de cette opération d'une certaine garantie, qui était un honneur pour les médecins d'alors : il fallait être docteur de la faculté de Paris pour avoir le droit de pratiquer la transfusion. Néanmoins l'opération ne tarda pas à tomber en désuétude et il faut arriver à 1818 pour la voir réapparaître.

Elle fut reprise aussi par MM. Prevost et Dumas sur les animaux, et enfin en 1823 par Magendie.

Depuis lors il y a eu une succession ininterrompue de transfusions, et j'ai là sous les yeux un certain nombre d'opérations indiquées par leur date. On peut dire que depuis lors, à aucune époque, on n'a cessé de faire des transfusions sanguines. C'est par elles que je commencerai; je vous parlerai plus tard des infusions médicamenteuses.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

Transfusion du sang.

Procédés divers de transfusion; appareils; du rôle réservé au sang injecté; du choix du sang, artériel ou veineux, animal ou humain.

MESSIEURS,

J'étais arrivé dans la dernière leçon à vous parler des sels neutres destinés à empêcher la coagulation du sang.

Phosphate de soude, carbonate et nitrate de potasse, *tels* sont, en général, les sels employés; ils sont empruntés au sérum sanguin lui-même. Ces sels empêchent, en effet, la coagulation. Mais le nitrate et le carbonate de potasse ont des inconvénients, ce sont de véritables poisons. Les sels de potasse, vous le savez, sont très nocifs, et Pavie nous a appris que, dans un grand nombre de circonstances, le sang maintenu fluide avec ces sels a donné lieu à des accidents toxiques chez les animaux. Il a donc fallu y renoncer.

C'est le sulfate de soude qui est le moyen le plus employé. Il l'a été par Prevost et Dumas à la dose de 14 p. 100 et même pour 1000, il a donné des résultats très concluants au point de vue de l'obstacle à la coagulation. Mais le sulfate de soude à petite dose avançait, au contraire, la coagulation du sang, il fallait en ajouter beaucoup pour la retarder, si bien qu'on a dû y renoncer.

Restait alors la soustraction de la fibrine, car ce qui fait que le sang se coagule, c'est que la fibrine finit par se rassembler, par constituer des filaments plus ou moins nombreux, qui s'entre-croisent, constituent une espèce de feutrage lequel emprisonne les globules. On a songé alors à enlever la fibrine.

Au premier abord, cette méthode paraît vraiment peu rationnelle, car enfin le sang est un tout et les globules ne peuvent pas être isolés de la fibrine et de la plasmine sans grave dommage pour eux et par conséquent sans compromettre l'opération qu'il s'agit de pratiquer. Aussi cette manière de faire a-t-elle été réprouvée dès les premiers temps par des hommes considérables. Magendie s'est prononcé contre elle en disant que le sang en nature et conservant tous ses principes était seul capable d'entretenir la vie. Poiseuille a dit aussi que le sang sans fibrine était incapable de rendre des services. Desgranges et Devay disaient que des globules battus sont des globules tués; Giraud-Teulon dit aussi qu'il préfère le sang intact. Roussel, de Genève, qui a fait aussi une véritable tournée scientifique dans ces dernières années pour établir l'importance et l'efficacité très grandes de la méthode de l'infusion du sang dans les veines, a aussi déclaré que, si un certain nombre de ces opérations avaient échoué dans des circonstances favorables, c'est parce qu'on avait fait usage de sang défibriné, c'est-à-dire de mauvaise qualité : enfin, mon regretté collègue Béhier, dans son langage pittoresque, disait que le sang battu à mort était un sang auquel il fallait désormais renoncer. Eh bien, chose curieuse, l'opinion inverse a prévalu pendant longtemps et prévaut encore aux yeux d'un certain nombre de praticiens, et, il faut bien le dire, là aussi nous trouvons des noms considérables.

C'est à MM. Prevost et Dumas qu'il faut faire remonter l'usage du sang défibriné. Ils avaient remarqué que ce sang présentait des globules en apparence intacts, qu'ils avaient conservé non seulement leur forme, mais aussi leurs principales propriétés. Ces observations ont été confirmées récem-

ment par mon ami M. Brown-Séquard, qui a fait à cet égard des expériences en apparence concluantes. Il a vu que les globules du sang défibriné avaient perdu leur aspect, leur conformation, leur dimension; mais qu'ils devenaient rutilants lorsqu'on les mettait en contact avec de l'oxygène et qu'ils noircissaient au contact de l'acide carbonique. Il a constaté que lorsqu'ils étaient introduits dans les veines chez des sujets exsangues, sur le point de périr, ils produisaient les effets physiologiques qu'il avait démontrés appartenir au sang artériel, c'est-à-dire une excitation très évidente non-seulement des centres nerveux, mais aussi des fibres contractiles soit de la vie de relation, soit de la vie organique. Ils excitent, par exemple, le mouvement de l'intestin, le réveil des fonctions respiratoires, circonstance qui rend très manifeste l'action physiologique de la substance employée. Il semblait donc que ces expériences vinssent donner raison à l'idée de défibriner le sang. J'ajouterai qu'on a pu invoquer une longue série de cas dans lesquels l'injection du sang défibriné semblait donner de bons résultats.

Si l'on met d'un côté les expériences physiologiques et de l'autre les résultats thérapeutiques, il semble bien difficile de ne pas admettre que ce procédé soit bon en soi et qu'il suffise probablement à la pratique.

Eh bien, il n'en est rien! il faut mettre de côté dans les expériences et les observations toutes les coïncidences. Il y a beaucoup de cas dans lesquels un animal même exsangue et qui paraît moribond revient tout seul à la vie. D'après M. Vulpian cette circonstance rend les conclusions très difficiles, en ce sens que lorsqu'on a retiré à un animal les trois quarts de son sang, il n'est pas dit qu'il n'en reviendra pas.

Mais on peut citer ici un grand nombre de faits positifs qui forment une série lamentable d'insuccès. C'est-à-dire dans lesquels, au milieu de conditions pour ainsi dire favorables et où l'injection dans les veines aurait dû ramener la vie, on l'a vu s'éteindre d'une manière définitive. Ces cas peu favorables sont plus nombreux que quand on emploie du sang en nature.

Mais il y a autre chose à noter, ce n'est pas seulement l'inutilité du moyen, c'est même son action nuisible. Et on a remarqué que dans un certain nombre de cas, chez les animaux et chez les hommes, l'introduction de ce sang défibriné avait donné lieu à des phénomènes sérieux, graves, vraiment toxiques, consistant en des mouvements nerveux, des convulsions et finalement la mort. Il est évident que ces phénomènes étaient en proportion de la quantité de sang introduite, ils ne se sont montrés que d'une manière atténuée chez les hommes, mais ils se sont bien vus chez les animaux où on ne marchandait pas le sang.

Mais il y a mieux, on aurait pu croire qu'en défibrinant le sang, en ne laissant que le sérum et les globules, on se mettait du moins à l'abri des accidents d'embolie; eh bien, on n'a même pas eu ce bénéfice, et M. Vulpian me disait que dans un certain nombre d'expériences faites par lui, il avait vu, au contraire, des infarctus mettre très fréquemment fin à l'existence des animaux chez lesquels ces injections avaient été pratiquées. Pourquoi? Parce que, alors même qu'on a pris le soin de passer à travers un tamis le sang défibriné, de manière à retenir les caillots un peu notables, cependant il en passe encore qui sont invisibles à l'œil nu et qui n'en sont pas moins assez considérables, quand on envisage le calibre des capillaires du

dernier ordre. Or, ces petits grumeaux suffisent à produire des embolies capillaires et par conséquent des accidents plus ou moins graves, si ces infarctus sont nombreux. J'ajoute que même dans les cas où les résultats furent favorables, ils ont été très fugaces. Le relèvement de l'organisme dans lequel l'injection avait été pratiquée a été plus court qu'avec le sang en nature. Ces résultats pouvaient être prévus, ils l'avaient été par les physiologistes.

Pour moi, en particulier, j'aurais pu parier qu'il dut en être ainsi, parce que les globules ne sont pas seulement en suspension dans le sérum, mais qu'autour de chacun d'eux il y a pour ainsi dire une atmosphère de plasmine, qu'il suffit de diminuer le nombre des globules dans le sang, pour que la proportion de plasmine soit excessive et qu'elle soit pour ainsi dire libre et capable d'être éliminée par les émonctoires, qui servent de passage aux matières protéiques. C'est ce qui fait que quand les globules diminuent chez un malade, vous voyez apparaître l'albumine dans les urines. Les globules, en un mot, semblent être un centre d'attraction autour duquel sont attachées, pour ainsi dire, des proportions plus ou moins considérables d'albumine. Enlever cette plasmine, c'est nuire à la nutrition et à la vie des globules sanguins ; tout concourt aujourd'hui à démontrer que c'est là un point de vue juste.

Si on emploie du sang en nature, ici viennent se représenter toutes les objections que nous avons vues surgir à propos de la coagulation. Mais aujourd'hui, par un dispositif instrumental particulier, on arrive à injecter d'une manière tellement rapide le sang extrait de la veine, qu'il n'a pas le temps de se coaguler, et qu'il ne se mêle pas à l'air. On introduit ainsi uniquement du sang veineux, mais nous verrons tout

à l'heure que ce n'est pas une condition défavorable et qu'on peut même dire qu'il est tout à fait indifférent d'employer soit du sang veineux, soit du sang artériel.

L'instrument imaginé par M. Colin se compose d'une cupule dans laquelle le sang est reçu. On a commencé par la chauffer dans de l'eau chaude de façon à ce qu'il atteigne une température d'environ 38° (le sang est à + 37°,5); elle se maintient à une température à peu près constante pendant toute la durée de l'opération; à cette cupule on adapte un corps de pompe qui doit y prendre le sang destiné à l'injection. Mais le perfectionnement de l'instrument consiste en ceci : dans le tube de communication qui va de la cupule au corps de pompe se trouve une petite boule d'aluminium, dont le poids spécifique est inférieur à celui de l'eau, et à plus forte raison à celui du sang. Le sang est versé dans la cupule, la boule d'aluminium monte et la communication se trouve établie entre la pompe et la cupule; on soutire du sang, la boule descend et vient empêcher l'air de pénétrer avec le sang dans le corps de pompe.

Vous voyez que cet appareil est d'une simplicité fort intéressante. C'est avec son aide qu'on arrive à injecter rapidement la quantité de sang nécessaire, et nous verrons qu'elle n'a pas besoin d'être considérable pour réveiller la vie chez les gens qui sont sur le point de périr. Je dis donc qu'à l'aide d'un appareil aussi simple que celui de M. Colin, aussi facile à manier, on arrive non seulement à recevoir facilement le sang extrait de la veine du bailleur de sang, mais aussi à l'injecter, sans introduire avec lui des gaz qui par leur présence pourraient en favoriser la coagulation. De plus, vous savez qu'il est d'une très grande importance d'empêcher l'introduction de l'air dans les veines; c'est à

quoi l'on arrive par le mécanisme très simple que je viens de vous montrer.

Maintenant que vous êtes rassurés sur le mécanisme à l'aide duquel l'introduction du sang peut se faire, je vais développer devant vous ce qui est relatif à cette question au point de vue scientifique et pratique ; je vais vous faire comprendre quel est le rôle du sang complet dans l'économie à laquelle on l'injecte.

Les uns ont dit que c'était un stimulant ; à ce compte on aurait pu employer toute autre chose ; aussi cette vue nous paraît-elle trop étroite. Les autres, que c'était un véritable régénérateur de la vie. Ici c'est une prétention ambitieuse, et la vérité est entre ces deux extrêmes, comme presque toujours.

Mais je vous ferai remarquer d'abord que le sang intact, complet, tel que nous l'introduisons maintenant, a un triple rôle à remplir.

D'abord, il apporte en somme des aliments. Voilà un individu exsangue qui a perdu non seulement des globules, mais aussi toutes les matières protéiques destinées à maintenir l'intégrité nutritive de tous les organes ; le sang injecté lui apporte de la plasmine et les éléments du chyle.

En second lieu, le sang apporte aussi le gaz comburant, de l'oxygène, mais pas toujours, car que dans la plupart des cas c'est du sang veineux qu'on introduit.

En troisième lieu, il apporte surtout des hématies, qui sont les principaux agents de l'hématose et des phénomènes nutritifs. En effets les globules sanguins sont les véhicules des gaz, ils apportent dans les organes de l'oxygène et recueillent de l'acide carbonique. De cet échange résulte alors l'entretien de la calorification et par conséquent aussi de la nutrition.

De plus, les globules, ainsi que je vous le disais, sont des centres d'attraction nécessaires, pour que le sang conserve sa constitution normale; à partir du moment où ils ont assez diminué pour qu'une grande proportion de la plasmine soit libre, il se fait partout des suffusions séreuses qui sont un nouveau danger pour l'existence.

Mais, me direz-vous, tout cela, le sang défibriné le donne. Non, et c'est ici le moment de nous expliquer.

Le sang défibriné apporte des globules morts ou mourants, qui jouissent encore de la propriété d'absorber de l'oxygène et de l'acide carbonique; ils sont aptes, pendant un temps qui n'est pas long, à remplir les fonctions des globules, mais c'est à la condition que leur structure ne soit pas altérée. Or, comme je vous le disais, des globules privés de plasmine sont morts ou mourants, ce qui nous explique pourquoi, dans un certain nombre de cas, les résultats ont été si instantanés et pourquoi dans d'autres il y a eu des phénomènes toxiques. Effets toxiques qu'il est très facile de comprendre depuis les expériences de Paul Bert, puisque nous savons que si on introduit une proportion considérable de globules altérés ou d'hémoglobine en nature dans la circulation d'un animal, non seulement on ne lui fait pas de bien, mais on lui nuit et on peut aller jusqu'à l'empoisonner et le tuer. Aussi y a-t-il des cas dans lesquels, chez l'homme, une forte proportion d'un sang a produit des accidents vraiment toxiques : la paralysie ou la mort. En tous cas, vous disais-je, ce n'est que pendant un court instant que ces globules en train de périr peuvent encore remplir les fonctions attachées à leur structure, et comme j'ai eu l'occasion de le développer devant vous à plusieurs reprises, dans différentes circonstances : les propriétés organiques atta-

chées à la structure sont indépendantes de la vie : la vie peut s'être éteinte dans un organe, et cet organe peut encore conduire un courant nerveux ou bien se contracter sous l'influence des excitants.

Dans le sang complet, qui n'a absolument rien perdu, qui conserve tous les éléments constitutifs qui lui sont indispensables, non seulement le sérum, mais aussi la plasmine ; dans ce sang les globules continuent à vivre et par conséquent la durée de leurs effets est incomparablement plus longue que la durée des effets des globules empruntés à un sang défibriné. Seulement cette durée n'est pas non plus excessivement longue, parce que les globules ne vivent pas très longtemps. Nous ne savons pas combien de *temps* ils vivent, mais il y a lieu de penser que c'est une affaire de quelques jours sinon de quelques heures. Eh bien, quelques jours d'une activité fonctionnelle communiquée par l'introduction d'un sang étranger, mais c'est le retour à la vie dans un grand nombre de cas !

Maintenant, les globules de sang étranger peuvent-ils arriver à déterminer dans le sang auquel ils ont été injectés la formation de globules autochtones, indigènes ? En d'autres termes, par cela seul que chez un animal exsangue ou chez une femme qui a eu des pertes abondantes en accouchant, on vient d'introduire des globules étrangers, ces globules vont-ils avoir le don de développer *proprio motu* ou bien de favoriser le développement d'autres globules ? Il y a des gens qui répondent d'une manière catégorique par l'affirmative ; je dirai moi qu'indirectement le sang étranger peut favoriser la génération de globules rouges dans l'organisme auquel il a été infusé ; directement, la chose est douteuse, même on peut d'avance la considérer comme n'existant pas, parce

que les globules ne se reproduisent pas par fissiparité. Par conséquent ils ne peuvent faire qu'une chose, agir indirectement en stimulant l'organisme et par conséquent aussi la formation et la nutrition.

Nutrition, réparation d'organes formés, c'est le même phénomène aussi bien que la fécondation d'après les révélations d'Aristote et de mon maître Lallemand. Je dis donc que par cet intermédiaire d'une excitation provoquée dans l'organisme défaillant il se peut que ces globules favorisent cette formation. Ils peuvent même y contribuer d'une autre manière, parce que nous savons que les organes se forment dans des conditions de milieu particulières et qu'il suffit que ce milieu présente ces conditions pour que la genèse de ces organes se fasse d'une manière plus active.

Nous savons que les globules sanguins ne se forment pas dans le sang, je crois savoir qu'ils prennent naissance dans le système lymphatique; mais pour qu'ils s'y développent, il faut la présence d'un certain nombre de globules sanguins. Il y a longtemps que j'ai émis cette pensée, et tout ce que je vois depuis que certaines théories se sont développées en Allemagne, me fait croire que j'étais tout à fait dans le vrai; c'est-à-dire qu'il y a communication entre les lymphatiques et les veines, et que cette communication a pour but ou pour effet d'introduire dans le système lymphatique des globules sanguins, qui sont comme des amorces pour la formation de globules nouveaux. De cette façon on peut comprendre que les globules injectés puissent fort bien favoriser la genèse d'autres globules. Il y a aussi l'influence des masses dont il faut tenir compte.

Cela dit, et maintenant que nous savons ce qu'on peut attendre d'un sang naturel intact, complet, injecté chez les

sujets qui ont besoin de globules, quelle est l'espèce de sang dont il faut faire choix? Est-ce du sang artériel? est-ce du sang veineux? Eh bien, les plus grandes dissidences existent à ce sujet entre les auteurs.

Il en est qui ne veulent absolument que du sang artériel ou du moins artérialisé; il y en a d'autres au contraire qui se contentent du sang veineux, quelques-uns même lui donnent la préférence.

De quel côté est la vérité? D'abord je commencerai par vous fixer sur les différences réelles qui existent entre les deux espèces de sang. Elles ont été parfaitement tracées par mon ami Brown-Séquard, il y a bien longtemps déjà.

Il a montré que le sang artériel était le meilleur pour augmenter le pouvoir vital de l'organisme. Permettez-moi cette expression empruntée à l'ancienne médecine qui faisait des mots justes : le sang artériel augmente la force radicale. N'agissant pas sur le système nerveux, il n'excite pas cet ensemble de symptômes que je vous ai décrits; c'est un moyen d'augmenter la puissance vitale.

Le sang veineux, suivant le même auteur, est le sang stimulant par excellence, c'est lui qui donne lieu à toutes ces manifestations fonctionnelles dont je vous parlais, mais en revanche il n'augmente pas les forces, le véritable pouvoir vital. Il met donc en activité les fonctions, qui sont simplement plus ou moins languissantes.

En d'autres termes, tandis que le sang artériel augmente les forces radicales, le sang veineux semble augmenter les forces agissantes. C'est aussi une distinction que j'ai cherché à établir entre l'électricité à courants continus et l'électricité à courants interrompus.

L'électricité à courants continus est un moyen de charger

les organes ; l'électricité d'induction un moyen de les exciter.

Vous excitez à l'aide de l'induction des contractions d'une grande énergie dans des muscles qui semblaient privés de toute contractilité ; avec les courants continus vous obtenez une charge de ces mêmes muscles, qui sont alors capables de se contracter sous l'influence de la volonté. Je vous ai déjà cité des expériences remarquables sur des paralysies faciales, expériences très anciennes dans lesquelles l'irritabilité et la contractilité volontaires semblaient éteintes. A l'aide de courants faibles mais continus on arrivait à infuser, pour ainsi dire, de la force à ces muscles, et si pendant qu'ils étaient sous l'influence du courant on engageait le malade à contracter ses paupières, il fermait l'œil. Sitôt l'appareil retiré il en était incapable. Je vous rappelle ces faits pour mnémoniser les différences relatives au sang artériel et au sang veineux.

D'après ces différences, y a-t-il donc des motifs décisifs pour faire choix de l'un de ces sangs plutôt que de l'autre? Il y a pour les expérimenteurs relativement à ces deux sortes de sang, des motifs qui paraissent également valables.

Brown-Séquard voyant dans le sang veineux un stimulant, pense que c'est lui qu'il faut introduire, parce qu'il va réveiller les fonctions de l'appareil respiratoire et circulatoire; parce que c'est par là que les animaux et aussi les humains périssent, quand ils sont en proie à des pertes de sang énormes. Il donne donc la préférence au sang veineux parce qu'il est stimulant. Cependant, dans ses expériences Bischoff à remarqué que le sang veineux tue plus vite un animal que le sang artériel emprunté à un autre animal. C'est-à-dire que si on introduit par exemple du sang veineux de mouton chez une oie, elle périra plus vite que si on lui avait intro-

duit du sang artériel. Ceci ne prouve rien, sinon que les oiseaux qui ont une température moyenne égale à la température maxima ou pathologique des autres animaux, et qui par conséquent ont une grande activité de combustion, périssent plus vite quand on leur injecte du sang déjà brûlé, que si on leur en introduit qui soit capable de galvaniser un moment leur organisation. En somme, l'expérience de Bischoff ne prouve pas grand'chose contre l'utilité du sang veineux.

Néanmoins un grand nombre d'auteurs donnent la préférence au sang artériel, s'appuyant sur la connaissance que nous avons de l'utilité du gaz comburant dans la respiration et par conséquent dans le jeu fonctionnel tout entier. Ils disent, qu'à tout prendre, il vaut mieux introduire dans un organisme du sang tout chargé d'oxygène, parce qu'alors ce gaz déterminera pendant la circulation tous les effets de la combustion, et par conséquent réveillera plus vite l'organisme qui est en train de se détruire. Il y quelque chose de fondé évidemment dans cette manière de voir. Mais je vous ferai remarquer, tout de suite, que nous ne demandons pas, quand nous faisons une transfusion chez un homme, à galvaniser son organisation, mais à apporter des organes qui persistent, qui vivent pendant un temps plus ou moins long et qui soient capables d'entretenir les fonctions du malade aussi longtemps qu'il sera nécessaire pour que lui-même il refasse des globules. Dans ces conditions-là, il importe peu qu'au premier moment on ait un sang chargé d'oxygène ou d'acide carbonique.

D'abord, il est assez difficile d'avoir sans inconvénients du sang artériel. Car on ne peut demander une artériotomie qu'à un animal et non à un homme; cependant il y a une

exception. J'ai vu mon maître Trousseau pratiquer l'artériotomie de la temporale, c'est-à-dire d'une artère qui repose sur un plan résistant où l'on peut facilement faire la compression. Il la faisait lorsqu'une névralgie faciale résistait aux moyens ordinaires (on n'avait pas alors l'aconitine, ce qui ferait aujourd'hui réprouver cette opération), et cela sans dommages; c'est là qu'il faudrait s'adresser si on voulait avoir du sang artériel. Maintenant on pourrait artérialiser le sang noir en y comprimant de l'oxygène ou en l'agitant à l'air. Mauvais procédé; je vous ai dit que cette agitation était une cause de coagulation alors même qu'elle n'entraînerait pas le mélange du gaz avec le sang et par suite les inconvénients de l'introduction de l'air dans les veines.

Le docteur Gesellius a imaginé un procédé qu'il croit bon et qui ne l'est cependant pas pour se procurer du sang artériel. Ce procédé consiste à pomper dans une région plus ou moins charnue du corps, le sang qui est dans les capillaires. Mais les capillaires ne sont pas tous artériels, et le sang qu'on extrait ainsi est en grande partie veineux. Cela ne répond pas même à l'objet qu'il s'était proposé. En tous cas, il est très difficile d'avoir, par ce mécanisme, une certaine quantité de sang suffisamment fluide et incapable de donner lieu à des embolies.

Par conséquent, ainsi que vous le voyez, d'une part il y a peu d'intérêt à avoir du sang artériel plutôt que du sang veineux; d'autre part, il serait difficile de s'en procurer sans danger pour le bailleur. Par conséquent, nous en arrivons à faire choix du sang veineux, qui, s'il n'apporte pas de la force, apporte du moins des phénomènes d'excitation, qui sont probablement, au premier moment, plus utiles que la force elle-même. En effet, dans un grand nombre de circon-

stances à la suite des grands traumatismes, la première indication est véritablement de réveiller les fonctions organiques, de relever la contractilité du muscle cardiaque, de ranimer les fonctions du système circulatoire. Par conséquent, le sang veineux paraît être préférable même au sang artériel à ce point de vue.

Faut-il demander au bailleur de sang un sang particulier, comme le voulait Humboldt? Il prétendait qu'il fallait lui demander un sang chargé de chyle, parce que l'individu exsangue est incapable de digérer, et qu'on lui donnait ainsi du sang et des aliments qu'il ne saurait puiser indifféremment lui-même dans le monde extérieur. Si on pouvait employer indifféremment le sang des animaux, je dirais que peut-être il serait bon de nourrir un animal et de lui prendre son sang pendant qu'il est chargé de chyle; mais vous ne pouvez pas demander à un homme pour livrer son sang de compromettre son existence, car, vous le savez, une saignée au milieu du travail de la digestion est très nocive. *Donc*, c'est un moyen qui ne peut être mis en usage et ce n'est un adjuvant que peu nécessaire, quand on a pour but d'introduire simplement des globules.

Ici se présente une question très sérieuse, à savoir si on peut employer le sang des animaux ou s'il faut se borner à l'emploi du sang humain. Au commencement, du temps de Denys, on a beaucoup employé le sang des animaux. Cela se comprend, on était à la période expérimentale, et peut-être n'y avait-il pas une élévation du niveau moral égale à celle qui existe aujourd'hui. Actuellement, on trouve plus de gens disposés aux sacrifices qu'autrefois, et il n'y a pas d'hôpitaux où l'on ne trouve des internes et des externes prêts à donner de leur sang. Autrefois donc on se servait de sang de mou-

ton et de sang de veau, mais on a remarqué que, dans un grand nombre de cas, l'introduction d'une proportion considérable du sang d'un animal d'une espèce à une autre espèce avait produit des accidents. On a remarqué cependant que des transfusions entre espèces différentes avaient été suivies des résultats attendus, et que la vie avait ainsi pu être rappelée. On l'a même vu chez l'homme. Denys rapporte qu'il fit une saignée à un boucher et qu'il remplaça le sang qu'il venait de lui tirer, par du sang de mouton; les choses se passèrent d'une façon assez calme. Il en fit autant à un jeune homme anémique et il vit survenir un certain remontement. Enfin, il a eu l'idée d'injecter du sang de veau à un aliéné qui était dans le délire furieux, et il le vit s'améliorer. Je me demande pourquoi il ne lui a pas injecté du sang d'agneau, il l'aura oublié. Depuis on a eu l'idée d'injecter du sang d'un animal doux à un individu furieux pour le modifier. Ceci vous montre du moins qu'on a pu sans danger injecter du sang d'animal chez l'homme. Mais je vous montrerai que ce n'est pas absolument inoffensif et qu'il vaut mieux recourir à du sang humain.

VINGTIÈME LEÇON

Transfusion du sang.

De la quantité de sang à introduire. — Méthode opératoire. — Choix du bailleur. — De la transfusion veineuse. — Effets de la transfusion; médiats et immédiats. — Indications et contre-indications.

MESSIEURS,

Quelle est la quantité de sang à introduire? Il semblerait au premier abord qu'on dût restituer à l'organisme en souffrance toute la quantité de sang perdu pour lui rendre à peu près son fonctionnement régulier. Il n'en est rien. Non seulement on n'est pas obligé de restituer un kilogramme de sang, mais il suffit de doses très minimes pour produire le remontement; les doses plus considérables seraient superflues, et les doses très considérables seraient véritablement toxiques.

Lorsque l'on introduit des quantités très considérables de sang chez des animaux, on voit survenir des accidents plus ou moins graves, d'origine nerveuse, des troubles du mouvement et de la sensibilité, des convulsions véritables; que cela peut constituer une sidération dans le sens que l'on attribue maintenant à ce mot et finalement la mort par une sorte de syncope rapide. Ces phénomènes s'expliquent par deux mécanismes : d'abord par une sorte de traumatisme, car Waller a démontré que lorsque l'on introduit une certaine quantité de sang étranger, il y a subitement une telle résistance de la part du système vasculaire, qui était déjà plus ou moins distendu, qu'il en résulte tout de suite des in-

convénients graves par le fait seul des actions mécaniques. On dit que le cœur étonné cesse de battre. Mais outre cette réplétion vasculaire et tous les phénomènes qui l'accompagnent, il y a aussi un véritable empoisonnement, qui résulte de l'accumulation dans le sang de l'individu qui a reçu le sang étranger, des produits de dénutrition globulaire. Ce sang n'agit pas à la manière des poisons véritables, mais, vous le savez, toutes les fois que l'économie est encombrée par des déchets de dénutrition quels qu'ils soient, il en résulte un trouble profond apporté au jeu de l'organisme. C'est ce que j'ai appelé des empoisonnements passifs.

Si, par exemple, l'urée est en grande quantité dans le sang, et si elle s'oppose à la rénovation organique, au bout d'un certain temps les organes vieillis, usés, ne peuvent plus répondre aux exigences de l'organisme; le malade meurt.

C'est le même phénomène qui se produit lorsque vous avez introduit une grande quantité de sang étranger, dont les globules ne vivant que très peu, finissent par être une cause d'encombrement pour la circulation et par conséquent une cause de diminution d'activité dans toutes les fonctions, loin d'avoir apporté une cause de stimulation et même de vitalité.

Des injections très copieuses peuvent cependant être faites. M. Richet a pu introduire jusqu'à 1000 grammes de sang dans l'organisme d'un sujet humain, mais c'est à la condition d'avoir agi avec une extrême lenteur, de façon à ce que chaque dose introduite ne pût produire ni les effets mécaniques, ni les effets généraux graves, résultats d'une sorte d'intoxication dont je parlais tout à l'heure.

Mais, vous disais-je, nous n'avons pas besoin de nous occuper des effets de l'injection d'une grande masse de

sang, puisqu'il suffit, pour obtenir un résultat, d'une quantité peu considérable, et qu'il semble même qu'il y ait là une telle puissance de relèvement de la part d'une petite proportion de sang qu'on puisse se contenter d'une quantité tout à fait minime. Au surplus, voici des chiffres : Desgranges et Devay ont injecté 180 grammes, et c'est beaucoup, c'est une dose maxima. On a injecté 90 grammes; d'autres 80 grammes; d'autres 75 grammes; d'autres 60 grammes; d'autres simplement 7 à 8 grammes de sang défibriné, dans deux cas qualifiés de succès. Vous voyez que ce sont là des doses très minimes. Dans d'autres cas, on a injecté 120 grammes, 730 grammes, et enfin M. Richet 1 000. Si vous tenez compte des dernières transfusions faites, vous verrez qu'on n'a jamais dépassé la dose de 100 grammes et que l'on a obtenu de bons résultats. Il en est ainsi dans les faits de Briquet, Dolbeau, Maisonneuve, Lorain, Brouardel, Maurice Raynaud, Féréol, Straus, qui furent des succès. Vous voyez que les doses ne sont point considérables. Le maximum injecté a été le 5ᵉ, quelquefois le 50ᵉ et plus souvent le 500ᵉ de la masse totale du sang. Par conséquent, je le répète, il n'est pas nécessaire d'avoir à sa disposition une source considérable de sang, pour faire avec succès la transfusion.

Quant au choix du bailleur d'abord, il faut un homme jeune, bien portant, vigoureux autant que possible, et en général, comme je vous le disais dans la dernière séance, on trouve toujours aujourd'hui des gens prêts à verser leur sang pour les autres.

Parlons du choix du vaisseau et de la préparation nécessaire à l'opération. Ici se présente encore une double série de procédés. Le plus souvent on fait l'injection intraveineuse, et comme on emprunte le sang d'une veine, elle est veinoso-

veineuse. Dans ces dernières années, on a pensé qu'il serait plus avantageux de supprimer l'instrument intermédiaire et d'injecter directement du sang dans le système circulatoire du sujet qui était destiné à le recevoir. Mais pour agir ainsi, il fallait autant que possible emprunter le sang à une artère, dont la force de propulsion aurait pu faire pénétrer le sang chez le malade.

M. Roussel a parcouru l'Europe pour démontrer l'efficacité de ce moyen. Cette méthode comprend des variétés. Tantôt on emprunte le sang artériel à un animal, tantôt c'est à un homme. Mais comment admettre que l'on ait le courage d'ouvrir l'artère d'un homme pour transfuser du sang? Il n'y a donc réellement que le sang artériel d'un animal qu puisse être mis en usage, sans qu'on ait des reproches se faire. Mais il y a là une difficulté : je vous ai montré que ce sang ne donnait pas les mêmes résultats que le sang de la même espèce. Et tous ces dangers pour quels avantages? A-t-on au moins des succès plus nombreux? Non. Sur 28 cas de transfusions veinoso-veineuses, on a eu 10 morts, 2 états stationnaires et 16 améliorations ou guérisons. Dans d'autres cas, où l'on a transfusé du sang artériel pris à des animaux les résultats ont été moins bons. Par conséquent, il n'y a pas à donner de préférence à une méthode dont les succès ne sont pas plus nombreux que ceux d'une autre, et qui expose à toutes sortes de dangers.

Je reviens donc à la transfusion veinoso-veineuse et par l'intermédiaire d'un appareil, attendu que l'introduction directe est très difficile. On choisit en général la basilique; on fait une incision parallèle à la veine et on place une ligature au-dessus. On fait à la veine une incision en V et on y introduit la canule à l'aide de laquelle l'injection doit se

faire; un aide intelligent tient la veine sur la canule, et l'opération est très simple.

Quant à l'instrument, on en a employé de toutes sortes, simples et compliquées, portant le nom de ceux qui se sont le plus occupés de la question.

Mais, dans ces derniers temps, on s'est borné à des appareils très simples, trop simples même dans certains cas; c'est ainsi que bien des gens se contentent d'un irrigateur.

Desgranges et Devay, d'autres encore, se sont au contraire servis de la seringue à hydrocèle plus ou moins modifiée; ce sont des instruments très simples, mais qui ne donnent pas de garanties nécessaires pour mettre à l'abri de l'inconvénient : introduction de l'air dans les veines et coagulation qui peut se faire dans un appareil où le battage existe. Nous avons maintenant à la fois comme appareils simples et rapides, soit celui de Mathieu, soit celui de Colin, que je vous ai montré dans la dernière leçon. Ces appareils sont d'une telle simplicité qu'il n'y a pas lieu aujourd'hui de reculer devant une opération de transfusion, quand elle est bien indiquée.

On a fait choix du bailleur de sang, de la région, on a préparé la veine, on pratique la saignée; reste l'opération. Le sang de la saignée est reçu aussi près que possible de sa sortie, de façon à ce que la veine fluide ne se sépare pas et n'ait pas le temps de se coaguler, et qu'elle entre directement dans l'entonnoir de l'instrument.

Si vous voulez simplement une action stimulante, si vous voulez simplement remonter un instant votre malade, vous pouvez vous contenter des globules dans du sérum défibriné. Si vous voulez des résultats sérieux, une injection reconstituante et placer le sujet dans des con-

ditions favorables à un retour de la vie, alors il faut le sang en nature, intact et possédant tous ses éléments. Dans ce cas, la veine liquide est reçue dans l'entonnoir de l'instrument et on en fait pénétrer avec modération une quantité plus ou moins considérable, qui sera par exemple de 100 à 150 grammes. Il ne faut guère aller au delà, mais il faut toujours aller avec une extrême lenteur. Une fois cela fait, on retire l'instrument et on pense comme après une saignée.

On a cependant adressé à la transfusion des reproches de plus d'une sorte. Quoique l'opération soit simple, comme je vous l'ai montré, que dans les conditions où elle se pratique elle soit généralement exempte de presque tout inconvénient, cependant on lui a encore reproché et des défauts et même des inconvénients ou des dangers.

On a déclaré que la transfusion ne pouvait pas donner de bons résultats, parce que les globules que chacun de nous possède sont des globules particuliers et qu'ils ne peuvent servir qu'à nous. C'était un préjugé; les expériences faites sur une grande échelle démontrent qu'en réalité la transfusion produit de très bons résultats, et non pas seulement des résultats immédiats, mais aussi définitifs, et qu'on est par elle parvenu à sauver un grand nombre de sujets.

On a parlé du danger du sang d'une espèce substituée à une autre. Il existe dans certains cas, mais jamais on n'introduit chez l'homme du sang de poisson; on a pris du sang de veau, d'animaux qui ont des globules circulaires, petits, qui ne peuvent avoir aucun inconvénient.

On a parlé aussi des dangers de l'inoculation virulente. Ils existent partout, même lorsque vous pratiquez la vaccine. N'a-t-on pas cité des cas dans lesquels le vaccin avait été l'occasion de l'infection syphilitique? Il faut tout sim-

plement prendre ses précautions, choisir son sujet, et il faut que celui qui offre son sang se sente bien pur; s'il ne l'est pas, il faut qu'il recule. On a parlé ainsi des dangers inhérents à l'opération en elle-même, de l'introduction de l'air, des embolies par des caillots ou de la fibrine; tout cela n'existe plus. Cela existait avec des appareils dans lesquels les complications faisaient qu'il y avait une grande difficulté à faire l'opération, ou bien dans ces appareils trop simples dont je vous parlais tout à l'heure. Mais avec l'instrument que je vous ai montré l'autre jour et qui ne peut pas introduire d'air, vous n'avez rien à redouter. Cela va si vite, que jamais vous n'y voyez de coagulation se produire. Il s'est fait un certain nombre d'opérations dans ces dernières années, et jamais vous n'avez entendu parler d'embolies, d'infarctus. Il est arrivé que malgré la transfusion, on n'était pas parvenu à rappeler définitivement à la vie ceux à qui on avait injecté du sang. Cet accident était étranger à l'opération, mais en rapport avec les conditions du sujet.

On a parlé de phlébite et d'infection purulente; cela est possible; mais la phlébite se montre surtout lorsque l'on a appliqué une ligature trop serrée; si, au contraire, on fait tenir la veine entre les doigts, qui savent mieux mesurer la pression, il n'y a pas de ces attritions trop fortes de la membrane interne de la veine, qui développent ultérieurement la phlébite ou donnent lieu à la formation d'une trombose.

Quant à la pyohémie, à l'infection purulente, alors il ne faudrait jamais pratiquer de saignée! On peut d'ailleurs se mettre à l'abri, on peut transporter au loin le sujet à qui on doit pratiquer une transfusion, le mettre dans des conditions d'aération telles qu'on n'ait pas à redouter l'infection purulente. En somme, opération aujourd'hui facile, exempte, on

peut le dire, d'inconvénients, et donnant les résultats que je vais vous indiquer.

Quels sont les effets immédiats? Lorsqu'on vient d'injecter une quantité notable d'un sang plus ou moins généreux à un sujet qui est sous le coup d'une anémie profonde amenée par une hémorragie, et qui était d'une pâleur excessive, on voit le visage se ranimer, l'œil devenir un peu plus brillant, le pouls se relever s'il était misérable, reprendre un peu de volume; s'il était un peu fréquent, il devient plus modéré, la calorification elle-même se reproduit un peu, la chaleur arrive vers les extrémités. Voilà les premiers effets, il y en a d'autres qui sont consécutifs.

Réveil de toutes les grandes fonctions, respiration, nutrition, et un réveil qui n'est pas du tout en rapport avec la quantité de matériaux nutritifs, de globules qui sont introduits. Il semble que dans un grand nombre de cas il suffise, pour ainsi dire, du coup d'éperon pour réveiller un organisme qui paraît très profondément atteint. On voit ensuite un retour plus ou moins notable des forces musculaires, la voix revient un peu, les fonctions nerveuses s'exécutent, le sujet reprend de la sensibilité, l'intelligence qui s'était obscurcie renaît, les sens spéciaux, tout renaît peu à peu et même assez rapidement. L'appétit revient, les facultés digestives, et puis le sommeil qui avait fui ou qui était remplacé par de la narcose reviènnent. Et si le malade avait été exposé à des phénomènes nerveux, tels que de petits spasmes musculaires, des convulsions véritables, car vous savez que quand la diminution du sang est extrême, il arrive des convulsions comparables à celles de l'épilepsie, d'un raptus sanguin du côté des centres nerveux, on voit ces phénomènes cesser. Cela ne serait rien si nous n'avions que

ces résultats primitifs et consécutifs et s'il ne restait pas un remontement plus durable et plus profond qui permît à l'organisme de se relever. Cela arrive aussi, mais à la condition que la cause qui avait amené l'anémie ne soit pas persistante, à condition que vous n'ayez pas affaire à des maladies dont l'issue est nécessairement funeste. Si vous êtes en présence d'un de ces organismes qui, par une raison ou par une autre, ne peuvent pas se remonter, que vous galvanisez, c'est la meilleure expression, à l'aide de la transfusion, vous voyez au bout d'un certain temps, parfois un jour, quarante-huit heures, que l'organisme s'affaisse à nouveau, que toutes les fonctions s'alanguissent et qu'elles retombent dans les conditions antérieures, et vous voyez que la proportion plus considérable de globules, dont vous aviez déterminé le nombre, s'abaisse aussi.

Dans un cas dont j'ai été témoin, où l'opération a été pratiquée par M. Brouardel à Beaujon, il y avait avant l'opération 3 200 000 hématies; on fit une injection de 350 grammes de sang et l'on vit ce nombre monter à 3 500 000. Au bout de trente heures, le nombre des globules était retombé au premier chiffre; le sujet succomba, ce qui nous montra qu'il était incapable de refaire par lui-même des globules. Cela vous donne le moyen de savoir quel est au juste l'état du malade.

On s'est demandé si les transfusions répétées ne pourraient pas permettre la durée de la vie pour ainsi dire artificielle, et enfin permettre à la longue le retour à la santé. Eh bien, les transfusions réitérées ne donnent pas de bons résultats chez les animaux, et la chose n'a pas été beaucoup pratiquée chez l'homme.

On a pris un lot de chiens, et on a soumis les uns à l'ab-

sence d'aliments solides en ne leur donnant que de l'eau, tandis qu'aux autres on a donné de l'eau et fait des transfusions de sang répétées. Eh bien, les premiers ont résisté pendant vingt-trois jours, les seconds pendant vingt-huit, et ils sont morts, quoiqu'on leur fournît continuellement une quantité assez notable de sang. Vous voyez qu'il ne suffit pas d'apporter du sang, des globules, il faut encore, pour que la vie soit entretenue, que les organes digestifs soient appelés à fonctionner, qu'on introduise des aliments par ces voies, que ces aliments soient assimilables et qu'ils viennent jouer tous les rôles qu'ils sont appelés à jouer dans l'économie.

J'arrive maintenant à vous parler des indications et des contre-indications. Je vous demande la permission de distinguer la transfusion en plusieurs catégories. Il y aurait la *transfusion préventive*, destinée à prévenir les accidents d'une anémie extrême, et la *transfusion répressive*, destinée à réparer le mal fait par cette anémie. Celle-ci se partagerait en *transfusion palliative*, c'est-à-dire avec du sang défibriné, et en *transfusion* vraiment *curative*, qui est celle qu'on pratique avec le sang en nature.

Transfusion préventive : Voici, par exemple, un sujet qui a subi un traumatisme effroyable, il a été relevé baigné dans son sang; cependant il en revient, et il s'agit pour le sauver de lui pratiquer une opération sanglante. Il est clair qu'un chirurgien reculera devant cette opération, s'il n'a pas le moyen d'enrichir cet organisme, qui est tout à fait appauvri de sang. Eh bien, il pourra, avant l'opération, pratiquer une transfusion qui représentera peut-être plus que la quantité de sang que le malade doit encore perdre du fait de l'opération, qui deviendra ainsi possible et très utile.

Mais parlons des *transfusions répressives*.

Il y a d'abord la *transfusion palliative*, qui n'est destinée qu'à réveiller pour ainsi dire un instant l'organisme. Elle peut toujours être pratiquée, car il y a toujours indication à relever les forces, et Brown-Séquard est allé jusqu'à dire qu'il fallait faire ces transfusions jusque dans l'agonie. S'il n'a pensé par là qu'à reculer de quelques heures le délai fatal, il n'y a pas grand avantage a opérer; mais peut-être a-t-il pensé aux erreurs de diagnostic possibles. En tout cas, sans aller jusque-là, je dirai que dans un grand nombre de circonstances, la transfusion palliative peut être utile et peut être recommandée.

Enfin on a quelquefois besoin de régler ses affaires, un délai est quelque chose. Il y a aussi des questions de survie auxquelles sont attachés des intérêts matériels considérables. Demandez aux pairs d'Angleterre s'il ne serait pas bon quelquefois de pouvoir faire vivre un fils plus longtemps. Il y a aussi les questions dynastiques, dont nous n'avons pas à nous occuper, car à l'heure qu'il est le rôle de souverain doit être abandonné.

Transfusion curative : Celle-ci présente des indications et des contre-indications formelles. Il est clair que si l'anémie dont il s'agit de combattre les effets est en rapport avec la cachexie cancéreuse, si c'est de la leucémie, de l'hémorraphylie (vous remarquerez que je ne dis pas *hémophilie* et j'écris avec un *y*). Comment voulez-vous combattre ces affections? Il est clair que l'on ne peut rien espérer de la part d'une transfusion.

Si vous avez affaire à des empoisonnements qui résultent d'une lésion organique profonde ou de plusieurs lésions organiques telles que l'urémie, vous aurez beau transfuser un sang exempt d'urée, beau répéter ces transfusions, vous ne

ferez pas que les reins n'aient subi une dégénérescence. Dans les maladies septiques c'est la même chose, le poison se renouvelant d'une manière continue, vous ne ferez rien. La vieillesse ? c'est une maladie tout à fait irrémédiable, depuis que la fontaine de Jouvence est tarie il n'y a plus moyen de rajeunir, bien quon ait dit avoir par transfusion rajeuni un vieux chien, mais j'aime à croire que c'était là une image. J'en dis autant d'un certain nombre d'états pathologiques qui ont été considérés comme justiciables de cette opération. Je vous racontais que Denys avait injecté du sang de veau chez un aliéné furieux et qu'il l'avait amélioré. Depuis, on a pensé qu'on pouvait modifier le caractère des sujets, surtout de ceux qui étaient dans des conditions pathologiques, en leur introduisant du sang de personnes jeunes et douces. Il est clair qu'il ne faut pas s'arrêter à cela.

Mais la transfusion vraiment curative peut à la rigueur rendre des services dans des conditions fâcheuses, telles que les anémies essentielles, spontanées. Dans la chlorose, lorsque les phénomènes d'anémie qui sont associés à ce grave état sont excessivement prononcés, il n'y a pas de raison pour qu'on ne pratique pas la transfusion. Il y a des chlorotiques qui sont dans un tel état de défaut globulaire, qu'elles ne peuvent pas faire un pas sans être absolument essoufflées. Il est clair que si dans cette période de leur affection, vous leur injectez du sang généreux, elles iront mieux. Le purpura, le scorbut comportent aussi l'emploi de ces injections. Les diathèses albumineuses et sucrées qui sont accompagnées d'une anémie très profonde peuvent être combattues par ce moyen. Les rétrécissements de l'œsophage, certaines affections plus ou moins sérieuses de l'estomac qui mettent

un obstacle considérable à l'alimentation, et par conséquent aussi à la nutrition, comportent encore plutôt que l'introduction de peptones dans le tissu cellulaire, l'introduction de sang emprunté à un sujet sain et vigoureux. Mais voici les indications formelles : dans certains cas de lipothymie grave chez des sujets qui ont perdu une quantité modérée de sang, mais qui, énervés par une secousse morale, présentent une sorte de mort apparente qui peut ressortir à ces cas que Dupuytren appelait *saignées nerveuses*. Dans ces cas-là, comme dans ceux de léthargie, on pourrait injecter du sang avec avantage. Aussi dans certaines asphyxies et certaines intoxications où la mort est fatale, lorsque les globules ont été imprégnés, par exemple, d'oxyde de carbone, si vous pouvez retirer une partie de ce sang et le remplacer par d'autre de bonne nature, capable d'entretenir la respiration et les autres grandes fonctions, vous aurez tout simplement sauvé votre malade.

Mais voici le cas ordinaire, car il est peu probable qu'avant un certain temps on suive les conseils que j'ai donnés ci-dessus, c'est l'inanition des sujets privés de nourriture depuis longtemps ; c'est une belle occasion de leur injecter du sang. Par exemple, dans certains épuisements tels que ceux qui succèdent à un allaitement prolongé, à des pertes de toutes sortes, vous pouvez encore relever momentanément le sujet et empêcher la continuation de l'épuisement. Il en est de même dans les vomissements incoercibles.

Et puis surtout dans les hémorragies très abondantes ayant succédé à un traumatisme accidentel ou bien à ce traumatisme physiologique qui suit l'état puerpéral. C'est surtout chez les femmes, à la suite de couches, quand on n'est parvenu par aucun moyen à arrêter ces hémorragies de un à

deux kilogrammes de sang et même davantage, que les transfusions sont absolument nécessaires, et qu'il ne faut plus s'en rapporter aux efforts naturels. Aussi sur 93 transfusions pratiquées pour ce genre d'accidents on ne compte pas moins de 60 guérisons chez des femmes tellement épuisées qu'elles étaient moribondes, et que personne n'eût parié en leur faveur. C'est quelque chose que cela !

Quel est le moment où l'on doit agir, quels sont les indices auxquels nous reconnaîtrons qu'il y a nécessité de pratiquer la transfusion sanguine ? On peut bien parler de collapsus profond, de torpeur, de pouls petit, mais ce sont là des choses vagues. Y a-t-il des points de repère plus précis, des signes indicateurs auxquels on puisse se fier davantage ? Malheureusement il n'y en a guère. Quand il s'agit des animaux, où l'on prend toutes les précautions pour se renseigner, la balance intervient sans cesse, il est facile d'établir la règle que voici : c'est que quand l'animal a perdu un 18e suivant quelques-uns, un 20e suivant Milne-Edwards, de son poids, alors on intervient. Mais si vous réfléchissez à ce que représente relativement à la quantité du sang ce 18e du poids primitif de l'animal, vous verrez qu'en admettant 5 kilog. de sang en moyenne pour un homme de 60 kilog., il aura perdu les 3/5 de la masse totale de son sang ou bien les 4/5 si on s'arrête au 20e. Les 4/5 du sang, c'est énorme, il ne resterait plus alors dans l'économie qu'un seul kilogramme de sang ! En effet, c'est à peu près là l'évaluation à laquelle on peut arriver par d'autres considérations que je vais indiquer. Mais malheureusement, on ne sait pas quel était, au commencement de sa perte, le poids d'une femme, de façon qu'on ne peut savoir la quantité du sang perdu ; d'autant qu'il s'en égare partout, dans les linges qu'il souille.

Il y a un procédé qui sert à faire le diagnostic rétrospectif de la situation. Voici ce qui se passe. On a injecté, par exemple, dans le cas de M. Brouardel (je prends celui-ci parce qu'on y a compté les globules), 150 gr. de sang qui représentent 19 gr. de globules en tenant compte de la composition connue du sang, ce sang a suffi à élever du 11ᵉ la proportion antérieure des globules, puisque de 3 200 000 nous sommes passés à 3 500 000; il y avait donc 190 gr. de globules en tout, puisque 19 gr. représentent le 11ᵉ. Eh bien, si le sang est à raison de 127 ou 130 gr. de globules pour 1000, nous trouvons qu'il ne devait y avoir chez le malade que 1^k,500 de sang. Mais il faut tenir compte de ce que les globules devaient être délayés dans une grande quantité de sérum dans le rapport indiqué entre 3 200 000 et le chiffre moyen 5 000 000. Il y avait donc environ 5/12 d'eau dans le sang du malade, c'est-à-dire qu'il y aurait à ajouter à 1^k,500 que nous trouvons par le calcul, les 5/12, c'est-à-dire 625 gr., ce qui nous donne 2^k,125. Donc le sujet qui était dans des conditions si fâcheuses qu'on a cru la transfusion nécessaire, n'avait plus que les 2/5 de la quantité normale du sang. Vous voyez que par le calcul je suis arrivé au même chiffre que les expérimentateurs observant les animaux.

Il ressort de là qu'il y a lieu de faire la transfusion lorsque le sujet a perdu les 3/5 de la masse totale de son sang. Seulement, comme je vous le faisais remarquer, par malheur vous ne pouvez pas savoir avant d'avoir pratiqué la transfusion quelle est la quantité de sang qui reste en circulation. Si vous aviez à pratiquer des transfusions nouvelles, ce moyen serait bon.

J'en ai fini avec l'histoire de la transfusion. Elle vous a

paru peut-être longue, mais le sujet est très important, et son importance est de jour en jour plus considérable. Il s'est fait autour d'elle un mouvement considérable. Aussi, en prenant en bloc les transfusions effectuées même avec du sang défibriné, incapable de donner les résultats qu'on en espérait, bon, tout au plus, à réveiller un moment l'organisme, on voit que sur 270 cas de transfusion il y a eu au moins 150 succès.

Je me résumerai donc en concluant: que quand une méthode, qui est devenue facile à employer, exempte de véritables dangers, donne de pareils résultats dans des conditions où la mort est presque certaine, elle doit être recommandée, et qu'il faut rendre hommage à ceux qui se sont efforcés de la propager.

VINGT ET UNIÈME LEÇON

Injections dans le sang. — Transformation des médicaments.

Infusions médicamenteuses dans le sang, injections intraveineuses.

Transformations des médicaments dans l'organisme, ***changements immédiats :*** nitrate d'argent.

Changements dans les premières voies : **température; boissons froides; rôle négatif de la bouche; rôle actif de l'estomac.**

Modifications dans l'intestin, **rôle des corps gras, rôle des matières albuminoïdes, gaz.**

Messieurs,

J'arrive maintenant à vous dire quelques mots de l'infusion médicamenteuse, c'est-à-dire de l'introduction des matières médicamenteuses dans les veines. Cette opération, bien que plus simple et en apparence plus naturelle, est cependant moins ancienne que celle de la transfusion sanguine. Je vous ai dit qu'on avait proposé cette opération en même temps que la transfusion à l'évêque d'Exeter; Fabricius, paraît-il, aurait pratiqué également l'infusion des médicaments dans les veines. Mais ce n'est vraiment qu'au commencement de ce siècle, en 1802 et 1803, que le docteur Scheel a remis en honneur cette infusion des médicaments dans le système vasculaire.

Dans le cours de notre siècle, cette opération a été bien des fois tentée, mais non dans des conditions favorables; et d'ailleurs je vous dirai par la suite que cette opération n'est pas nécessaire et que nous avons de quoi y suppléer largement.

On a injecté de l'eau tiède chez les tétaniques. Magendie, le grand physiologiste, le Maître du Maître que nous venons de perdre, a réussi ainsi à faire céder les spasmes, ce qui n'a pas empêché le malade de succomber au bout de deux

jours. Bennett a répété les mêmes expériences avec les mêmes résultats: cessation immédiate de la convulsion tonique, mais issue funeste dans un délai plus ou moins long.

C'est surtout à l'occasion des épidémies de choléra que ces injections intraveineuses ont été reprises. On a pensé que dans cette maladie, où la mort semblait arriver par le fait de la soustraction d'une quantité énorme de sérosité du sang, puisque c'est de la sérosité pure qui est versée dans l'intestin, à ce point que le pouls devient insensible, il serait bon d'injecter de l'eau dans les veines, mais de l'eau chargée des sels appartenant au sérum sanguin. Tel est le point de départ de ces transfusions médicamenteuses. Seulement, comme à cette époque on croyait encore que le sulfate de soude était, injecté dans les veines, un purgatif plus ou moins énergique, on l'a évité. Et alors on a employé des solutions plus ou moins diluées de chlorure de sodium et de bicarbonate de soude. Cela a donné des résultats immédiats en apparence très favorables; j'ai même vu des gens qui semblaient être relevés, chez qui la circulation recommençait, mais qui n'en succombaient pas moins, parce que l'on ne s'adressait qu'à l'un des symptômes de l'empoisonnement, et non à la cause persistante qui déterminait les accidents mortels.

On a aussi imaginé d'injecter le sérum en nature; il n'a pas donné plus que la solution de carbonate de soude. Il en a été de même de l'injection d'un certain nombre de médicaments. On a parlé de l'acide acétique. — Pourquoi? nul ne le sait; quant au laudanum, cela se comprend, puisqu'il avait pour résultat de relever les forces. On a aussi injecté des solutions de strychnine, parce qu'il semblait qu'on dût relever le système nerveux médullaire et le galvaniser. J'ai moi-même

fait avec le docteur Duchaussoy une injection intraveineuse de sulfate de quinine de 20 centigr., et j'ai été témoin d'un échec complet. Le sulfate de quinine avait pourtant bien son indication comme moyen d'agir sur le système nerveux, dans une maladie qui a pu être comparée à la fièvre intermittente pernicieuse et qui se comporte de la même façon ; en outre, le sulfate de quinine peut agir en même temps comme antiseptique, comme antizymotique, par conséquent avoir un double but. Malgré tout ce que nos prévisions pouvaient nous indiquer, il n'a pas eu le moindre effet utile.

On a aussi à plusieurs reprises introduit dans les veines des purgatifs et des vomitifs, pensant que leur action en serait plus rapide. Je vous ai déjà dit que l'on se trompait à cet égard et qu'on devait obtenir des résultats naturellement médiocres, puisqu'il faut que ces substances circulent et soient éliminées pour agir sur la membrane musculaire de l'intestin et sur la muqueuse elle-même.

Enfin, un médecin allemand s'est injecté à lui-même de l'huile de ricin. On a parlé de la dose de 15 grammes. Je n'ai pas lu ce chiffre dans le texte, de telle façon que je ne puis pas garantir la dose, mais je crois qu'il s'agit de 15 grains! Quelle que soit la dose, l'opération paraît avoir été authentique : l'expérimentateur a ressenti un peu de malaise, un goût d'huile de ricin dans la bouche, quelques troubles intestinaux, des envies de vomir suivies d'effet, mais pas la moindre évacuation alvine. Par conséquent, au point de vue de l'effet cathartique, le résultat a été nul.

Quant aux sels neutres, vous savez ce que les expériences de laboratoire ont démontré : c'est qu'ils constipent et ne donnent pas lieu à des garde-robes diarrhéiques. Par conséquent, ce sont là des tentatives qui pouvaient être bonnes à une épo-

que indécise de la science, mais qui aujourd'hui ne doivent plus être répétées.

Il semblait que l'on dût saisir l'occasion de la découverte d'un grand nombre de médicaments actifs, tels que les corps neutres, les alcaloïdes, les glycosides, pour faire des infusions intraveineuses. Eh! bien, cela cependant n'a pas eu lieu; depuis que nous nous servons beaucoup, et de la morphine, et de la strychnine, on n'a pour ainsi dire jamais fait de ces injections chez l'homme. Elles ont, il est vrai, été pratiquées très fréquemment chez les animaux, au point que l'on peut dire que dans les laboratoires il n'est guère de substance active qui n'ait été introduite par cette voie.

C'est qu'en même temps que la chimie mettait à notre disposition ces principes actifs, il y avait des méthodes d'introduction qui rendaient tellement facile le passage de ces médicaments dans l'économie, qu'il était inutile de songer à l'infusion. Aussi n'est-ce que d'une manière accidentelle que les médecins ont été appelés à constater les effets des substances actives introduites dans les veines; c'est alors qu'en faisant une injection hypodermique, l'aiguille, comme je vous l'ai raconté, pénétrant dans une veinule, a permis l'introduction de la substance active avec toutes les conséquences que vous connaissez: je vous ai cité des faits dans lesquels le sujet avait pour ainsi dire été foudroyé.

Il y a eu, en 1867-68, à Paris, plusieurs cas de mort par l'atropine, et dans quelques-uns de ces cas, la quantité d'atropine introduite sous la peau n'a pas été considérable. J'ai lieu de penser que ces cas, puisque les sujets avaient déjà reçu de l'atropine sans accident, s'expliquent par la rencontre d'un rameau veineux dans lequel la substance a été introduite d'une manière brusque et instantanée.

Ce n'est que dans ces dernières années, qu'un chirurgien distingué, M. Oré, de Bordeaux, a voulu introduire dans la pratique la méthode des injections intraveineuses en l'appliquant au chloral. Il voulait substituer la méthode de l'injection du chloral pour obtenir l'anesthésie à l'inhalation des substances anesthésiques; et il s'est constitué le défenseur ardent de cette manière de faire, en produisant un certain nombre d'observations en apparence favorables; et plusieurs chirurgiens, surtout étrangers, ont été entraînés dans cette voie que je considère comme funeste.

Dans un certain nombre de cas, la méthode n'avait donné lieu à aucune espèce d'accident grave; il n'y avait pas eu de cas de mort. Mais depuis, la mort s'est montrée dans un certain nombre de circonstances. On pouvait arguer que les animaux qui périssaient étaient dans des conditions différentes de celles de l'homme et que les mêmes précautions n'étaient pas prises; mais M. Oré lui-même a eu un cas de mort [1]. Il y en a eu plusieurs dus à des injections dans des cas de tétanos ; je ne dis pas que les sujets ne fussent pas morts dans un délai de quelques jours, mais ici ils expiraient sous l'influence de l'empoisonnement artificiel.

Comment comprendre ces résultats? La chose est très simple. Lorsque vous introduisez du chloral dans les veines, vous introduisez une dose massive, qui peut être plus forte que celle que peut tolérer l'organisme sur lequel vous agissez; si, lorsque vous avez affaire à du chloroforme, vous pouvez toujours éloigner l'agent terrible que vous maniez, ici, au contraire, il n'y a plus moyen de retirer la substance ac-

1. Oré, *le Chloral et la médication intraveineuse, études de physiologie expérimentale; applications à la thérapeutique, à la toxicologie*. Paris, 1877.

tive; vous pouvez par conséquent dépasser la mesure; il peut y avoir une narcose tellement profonde, que le réveil de la sensibilité et des facultés organiques ne soit plus possible.

Puis il y a un autre inconvénient très considérable, c'est la coagulation du sang dans les veines. Vous savez combien le chloral est coagulant, puisque c'est un moyen de tanner, de conserver les tissus. M. Personne nous montrait encore récemment à l'Académie un cerveau conservé dans le chloral depuis un temps infini, et nous savons que le chloral coagule le sang de la manière la plus énergique, comme l'acide phénique. Si donc vous introduisez une solution de chloral, qui ne peut jamais être très diluée, puisqu'il faut une dose massive et que de plus, si elle l'était trop, vous produiriez l'étonnement du cœur, vous pouvez déterminer la coagulation du sang et par conséquent donner naissance à des embolies, à des infarctus, à une suspension de la vie dans des organes essentiels. En définitive, cette méthode de l'injection intraveineuse n'a jamais pu prendre pied dans la pratique française. Elle existe à l'étranger, où l'on est plus hardi; mais ici elle a été repoussée avec une grande énergie à l'Académie de médecine, et c'est là une résolution à laquelle je ne puis que m'associer.

J'arrive maintenant aux mutations des médicaments. C'est là un très long chapitre de la thérapeutique générale et qu'il est important de parcourir dans tous ses détails. Je parlerai surtout des modifications des médicaments quand ils ont été appliqués sur des surfaces ou introduits dans les interstices du tissu cellulaire, pour suivre ces médicaments dans la circulation et dans les sécrétions, partout enfin où

ils sont appelés à se diriger avant de sortir de l'organisme.

Cependant il y a un chapitre des mutations des médicaments qui demanderait à être développé. C'est celui des changements qui sont produits dans les médicaments par les préparations qu'on leur fait subir.

Tous tant que vous êtes, vous croyez peut-être, Messieurs, que vous administrez des pilules de nitrate d'argent, et même quelques-uns d'entre vous doivent être effrayés d'introduire du nitrate d'argent dans les voies digestives. Eh bien, sachez que vous n'introduisez jamais du nitrate d'argent : cela vous rassurera et vous montrera combien il est peu sage de construire des théories sur des faits qui ne sont pas bien établis.

En effet, on considère ces pilules comme devant produire un effet catalytique sur la membrane digestive, on se les représente agissant à la manière d'un astringent, déterminant des modifications favorables et amenant la guérison. Eh ! bien, on n'introduit pas de nitrate d'argent, ou on en introduit si peu que cette quantité doit être négligeable. Lorsque vous mettez de la poudre de nitrate d'argent dans de la mie de pain, au bout de quelques instants vous avez de l'argent réduit, du chlorure d'argent ou de l'albuminate d'argent. Plus des 7/8 du nitrate d'argent sont ainsi décomposés en argent métallique, que l'on appelle de l'oxydule d'argent. Lorsque la préparation est faite depuis quelques heures, vous n'en avez plus du tout. Il est bon que vous soyez ainsi prévenus que souvent l'on n'administre pas la substance que l'on croit administrer.

J'arrive à vous parler des mutations que les médicaments subissent dans l'organisme. Ces changements sont physico-chimiques. Je les étudierai dans les premières voies, au contact des surfaces sur lesquelles on applique les remèdes,

dans le sang, dans les organes sécréteurs, dans l'intimité même des tissus, et enfin dans les réservoirs naturels, quand ils ont été éliminés et qu'ils séjournent un temps plus ou moins long.

Parlons d'abord des changements physiques qui se produisent dans les premières voies. Il y a des changements de température, et ceci n'est pas tout à fait indifférent à connaître, car ils ont une grande importance.

Si vous introduisez une boisson plus ou moins froide, cette boisson froide élève sa température en soustrayant de la chaleur aux organes avec lesquels elle est en contact; c'est ainsi que vous voyez se produire une sédation locale, et que vous arrivez ensuite à produire ainsi dans tout le système une sédation plus ou moins marquée, en rapport avec l'abaissement de la température. Dans les hyperthermies, les boissons froides sont ce qu'il y a de plus tempérant, aussi ont-elles toujours fait partie du régime antiphlogistique.

Voyons maintenant quels sont les changements chimiques que subissent les substances actives dans les premières voies. Ici, comme je vous le disais, l'importance est majeure, et ces changements exercent une grande influence sur les résultats ultérieurs, sur la forme des phénomènes pathogénétiques, que déterminent les médicaments et sur leur activité.

Remarquez que dans l'organisme il y a partout des substances dont l'activité est assez grande et qui sont capables de modifier les substances médicamenteuses. Nous trouvons partout des alcalis, des acides, des chlorures alcalins. Eh! bien, vous allez voir, tout à l'heure, que ces différentes substances exercent une influence très marquée et souvent décisive sur le sens dans lequel se font les mutations médicamenteuses.

La bouche ne nous offre pas grand'chose à remarquer;

les aliments n'y font que passer pour arriver à l'estomac.

Dans l'estomac vous trouvez des substances qui sont d'une très grande activité à l'état normal, les acides lactique, chlorhydrique ou phosphorique, suivant quelques physiologistes. On trouve également des ferments normaux, la pepsine avec ses deux modifications, si vous les admettez, c'est-à-dire le ferment qui coagule et le ferment qui dissout. Puis vous trouvez aussi des ferments accidentels, empruntés à l'atmosphère ou développés sous l'influence des changements qui se produisent dans l'organe lui-même aux dépens des matières alimentaires. Enfin vous avez là des gaz atmosphériques, sans parler de l'eau.

Voici ce qui se passe lorsque vous introduisez des substances organiques dans l'estomac : ces substances, soumises à toutes ces influences, éprouvent des changements considérables tels, surtout si l'activité gastrique est un peu grande, au moment de la digestion, par exemple, qu'il pourra se faire que ces substances soient comme non avenues. Vous introduisez de l'aconitine, vous n'obtenez rien, même avec des doses élevées ; l'atropine, la morphine éprouvent la même destruction. La quinine et les alcaloïdes voisins si résistants, qui semblent pouvoir échapper à toute modification, sont eux-mêmes modifiés, si bien que vous pouvez, au moment des repas, en prendre des quantités considérables sans obtenir le résultat désiré.

Cette sorte de digestion stomacale est une cause de diminution d'activité des substances médicamenteuses, contre laquelle il faut vous mettre en garde. Ce ne sont que certains remèdes qui exigent des dissolutions préalables, les remèdes qui agissent à la manière des histogéniques, les substances métalliques, auxquelles on demande seulement l'élément

métal, que vous devez introduire au moment des repas : le fer, le manganèse, l'arsenic. — Pour les autres il faut nous en garder.

Les acides de l'estomac ont aussi leurt part très grande d'influence. Ces acides servent à augmenter la solubilité des sels, car vous savez que la plupart des sels sont d'autant plus solubles qu'ils sont plus acides. Ces acides salifient les bases. C'est ainsi que les oxydes de fer, de zinc, de calcium sont salifiés, dissous par les acides qui sont dans la cornue stomacale. Pour le fer, cela est très important, attendu que nous introduisons très fréquemment des oxydes de fer en comptant sur les acides de l'estomac pour les dissoudre et les faire entrer en circulation. Les acides de l'estomac décomposent aussi les carbonates, tels que carbonate de chaux, de soude, de potasse, de magnésie, de fer (rouille). Voyez quelle importance ont ces faits : lorsque vous voulez combattre les gaz et les acides de l'estomac, vous ne devez pas administrer du carbonate de magnésie, mais de la magnésie calcinée ; le carbonate de magnésie ferait de l'acide carbonique et augmenterait le malaise.

Enfin les métaux eux-mêmes, libres, introduits à l'état isolé, se dissolvent dans les acides de l'estomac. Seulement il faut faire intervenir, pour expliquer cette dissolution, une double réaction. Ces métaux ne sont pas directement solubles dans les acides de l'estomac (ils le seraient cependant dans l'acide chlorhydrique, s'il y en avait en quantité suffisante) ; il faut préalablement qu'ils soient oxydés. Or il y a dans l'estomac de l'oxygène qui oxyde les métaux. Ces oxydes se combinent alors soit avec l'acide phosphorique, soit avec l'acide lactique ; l'hydrogène est mis en liberté, et il reste libre s'il n'y a pas là d'autres corps pour

s'en emparer. Dans ce cas, si chez une chlorotique vous introduisez du fer, vous provoquez simplement des renvois inodores (hydrogène pur); si au contraire il y a dans l'estomac des matières alimentaires, albuminoïdes, azotées, dans lesquelles entre du soufre, les renvois (formés d'hydrogène sulfuré, l'hydrogène libre s'étant combiné avec le soufre des matières alimentaires) sont nidoreux, ils ont l'odeur d'œufs pourris. Vous voyez qu'il est bon de connaître ce mécanisme pour bien comprendre les inconvénients attachés à l'administration de certains médicaments, les expliquer aux malades et les éviter.

Dans l'estomac il y a aussi de l'oxygène, il fait passer les substances peu oxydées à un degré supérieur d'oxydation, ce qui arrive pour le sulfate ou le carbonate de protoxyde de fer. Ici il y a une chose importante à vous dire. Le sulfate de fer ne peut absolument pas servir à la réparation des globules. Vous pourriez transfuser dans les veines, d'une manière continue, pendant des années, du sulfate de protoxyde de fer à un sujet anémique, et vous ne lui feriez pas faire un globule de plus. Et cependant, en introduisant du sulfate de protoxyde de fer dans l'estomac vous augmentez les globules. Comment? C'est par le procédé que je viens de dire : il passe à l'état de sulfate de protoxyde de fer, qui devient basique. Il y a oxydation ultérieure, passage à un degré supérieur.

Ce même oxygène donne lieu aussi à l'oxydation de différentes substances que vous introduisez, ou à un degré inférieur d'oxydation, ou absolument libres. Ainsi vous introduisez de l'acide sulfurique (cela a été proposé) : cet acide passe à l'état d'acide sulfureux. Le phosphore introduit dans l'estomac passe à un degré d'oxydation plus ou moins élevé

et subit aussi d'autres mutations qui sont en rapport avec la présence de l'eau. Le phosphore décompose l'eau, et il se fait d'une part de l'acide phosphoreux et d'autre part de l'hydrogène phosphoré. Voilà donc un autre genre de modifications.

Je vais maintenant vous parler des mutations des médicaments dans l'intestin. Il est clair que nous retrouvons ici bon nombre de celles qui ont lieu à la partie supérieure des voies digestives, mais il en paraît d'autres.

Si le liquide stomacal est acide, le liquide intestinal est toujours alcalin, sauf dans le cæcum, où, dit-on, il est acide. Quoi qu'il en soit, l'alcalinité du tube digestif est un fait général ; il la doit au bicarbonate de soude, qui exerce là une influence que vous devinez : quand arrivent dans l'intestin les substances acides de l'estomac, cet alcali les sature en partie, laissant se mettre en liberté l'acide carbonique avec lequel il était combiné. S'il arrive des substances jouant le rôle d'acide, vous voyez des combinaisons s'effectuer, et à cette faveur ces substances, qui auraient été insolubles par elles-mêmes, pénètrent dans la circulation et y produisent leurs effets.

Vous introduisez de la colophane dans le tube digestif : dans l'estomac elle se ramollit, mais dans l'intestin elle peut être dissoute, car il se fait là un savon, lequel s'effectuera également avec toutes les térébenthines. Elles constituent alors des composés qu'on appelle des résinates, c'est-à-dire dans lesquels l'acide est représenté par la résine. Ces substances deviennent alors solubles, pénètrent dans la circulation, et vont, les unes du côté des voies respiratoires, les autres du côté des voies urinaires, pour y produire les effets que vous connaissez.

Quand il arrive dans l'intestin des substances qui ne sont solubles qu'à la faveur d'un excès d'acide, naturellement elles se précipitent dans un liquide qui renferme un excès d'alcali.

Il y a aussi un groupe de substances qui jouent le rôle de dissolvants, rôle que l'on n'a reconnu que dans ces derniers temps. Ce groupe, dont je vous signale au passage l'importance, est celui des corps gras. Ils existent partout dans l'intestin, et servent de dissolvants à plusieurs substances, telles par exemple que le soufre et surtout le phosphore. De telle sorte que l'administration de l'huile dans l'empoisonnement par le phosphore serait nuisible, et qu'il faut aussi éviter l'introduction de tous autres corps gras.

Maintenant j'arrive aux chlorures, qui sont très répandus partout, dans les mucus en particulier. Vous pouvez vous en rendre compte en laissant tomber une goutte de nitrate d'argent sur du mucus. Vous voyez immédiatement un précipité considérable; le mucus devient tout blanc, ce qui est dû à la présence de chlorures. Ces chlorures jouent un rôle qui a été exagéré, mais qui est réel. Les chlorures des premières sections ont ce singulier privilège de se combiner avec ceux des dernières, de manière à former de véritables combinaisons dans lesquelles le chlorure alcalin joue le rôle de base et l'autre celui d'acide. Il se produit de la sorte des chlorhydrates de chlorures qui ont pour propriété d'être très solubles, tandis que les autres sont très difficiles à dissoudre.

Ainsi, par exemple, prenez le calomel, qui est insoluble, et le chlorure d'argent, qui l'est peu; associez-les à une solution de chlorure de sodium, ils deviennent solubles par suite de cette véritable combinaison. Peut-être se fait-il échange de base et d'acide. Mialhe a pensé que dans ces conditions-là le

protochlorure de mercure prenait une partie de l'acide chlorhydrique et devenait du bichlorure. Mais il se pourrait que, comme on l'a cru et comme je le pense, la solubilité fût le résultat de la formation d'un sel nouveau. J'ai toujours combattu la manière de voir de Mialhe, même en 1847, du temps de Trousseau ; j'en ai indiqué quelque chose dans l'*Art de formuler* qui est annexé au traité de Trousseau et Pidoux; je n'y ai jamais cru, et je voyais là un parti pris d'appliquer des connaissances chimiques encore imparfaites, à cette époque. La direction était excellente, mais dans l'application il y avait quelques erreurs d'interprétation, et ceci en est une.

Le calomel ne pénètre pas parce qu'il se transforme en bichlorure, attendu qu'alors il suffirait de donner du calomel pour obtenir la salivation mercurielle, qu'on produit toujours avec le bichlorure. Ce fait clinique seul suffit pour autoriser à déclarer que ce n'est pas là le procédé par lequel le calomel pénètre dans l'économie. Nous allons voir que la démonstration directe en a été fournie.

Nous arrivons de la sorte à parler de l'importance des matières albuminoïdes qui existent dans l'intestin et dans toute la longueur du tube digestif. Mais c'est dans l'intestin que commence leur véritable rôle, qui est de favoriser la pénétration de différentes substances. Je dis que ces matières albuminoïdes sont de véritables dissolvants et non pas simplement des moyens d'émulsion. Autrefois on voyait ces matières jouant le rôle de la gomme, divisant les substances insolubles et, à la faveur de cette division, en permettant l'introduction dans les voies circulatoires. Ce n'est pas là ce qui se passe.

Les matières albuminoïdes, l'albumine, les mucus de différentes sortes, la légumine, sont de véritables dissolvants

pour un grand nombre de substances métalliques, et elles les dissolvent parce qu'elles s'y combinent. Il se fait de véritables albuminates, des léguminates. De même on peut employer le gluten, qui est une substance albuminoïde. C'est à la faveur du mucus que le calomel se dissout. On l'a démontré. M. Personne a fait des expériences dans lesquelles il a obtenu la dissolution du calomel dans les substances mucilagineuses. Il y a longtemps que les chimistes savent que les matières albuminoïdes se comportent d'une manière très étrange avec les substances salines, par exemple avec *les sels* de zinc, de cuivre, de plomb, d'argent, d'or et de platine. Lorsque vous versez de l'albuminedans une solution de sulfate de cuivre, vous voyez se faire un précipité; si vous en versez plus, vous voyez le précipité disparaître. Si vous versez à nouveau, le précipité peut se reformer. Ce même fait se reproduit à l'occasion d'un grand nombre de substances. Je l'ai constaté pour le perchlorure de fer, qui est pourtant un coagulant d'une grande énergie.

Ces phénomènes se montrent à un degré très marqué, surtout quand il s'agit du nitrate d'argent, et ils ont même reçu une application assez bonne quand on donne le nitrate d'argent en lavements. On peut faire une dissolution de nitrate d'argent dans l'eau albumineuse, cette dissolution arrive au contact de l'intestin sans produire une action chimique très énergique et par conséquent sans donner lieu aux effets douloureux qui sont le résultat de cette action. Mais cependant, le nitrate d'argent peu à peu finit par se séparer de sa dissolution et par agir sur la membrane muqueuse. Il en résulte alors des modifications très favorables de cette muqueuse ulcérée.

Delioux de Savignac, qui s'occupait beaucoup de thérapeutique, avait imaginé ce procédé, puis a donné la formule d'un

suivante pour un lavement de nitrate d'argent : Nitrate d'argent 0gr,25, 0gr,50, eau albumineuse 60 gr. Ensuite on ajoute, au moment de s'en servir, 120 gr. d'eau tiède. C'est là le véritable moyen d'employer le nitrate d'argent en lavement, grâce à la faculté qu'il possède de se dissoudre à la faveur de l'albumine.

Nous comprenons donc maintenant comment ces matières albuminoïdes, qui sont en si grande abondance dans le tube digestif, peuvent dissoudre le calomel qui pénètre dans l'organisme à l'état d'albuminate de protochlorure de mercure et se comporte comme calomel. Ce que je vous dis de lui s'applique au protoiodure de mercure, au soufre, au phosphore, toutes substances solubles dans le mucus et dans les matières albuminoïdes.

Ajoutons à cela que dans le tube digestif il y a aussi des gaz très abondants : de l'hydrogène sulfuré, du sulfhydrate d'ammoniaque dans certains cas. C'est vous dire que là il n'y a pas d'oxygène, car alors il n'y aurait pas d'hydrogène sulfuré ; il serait brûlé. C'est pour la même raison que dans les eaux minérales sulfurées il n'y a jamais d'oxygène. L'intestin renferme aussi dans certains cas de l'azote.

Cet hydrogène sulfuré est aussi une cause de mutations dans les formes médicamenteuses, lorsque des sels métalliques, ayant franchi la première partie du tube digestif, arrivent dans le duodénum, et dans la portion de l'intestin grêle où déjà existent des matières fécaloïdes ; à partir de ce moment les substances salines dont il s'agit peuvent se transformer en sulfures de métaux, sulfures de fer, de bismuth, de zinc. Ceci a son importance aussi, parce que c'est une manière de neutraliser l'action de ces substances actives. Les sulfures sont très insolubles et parcourent le tube digestif

comme s'ils n'étaient pas, puisque les corps n'agissent qu'à la condition d'être dissous. Mais il y a une autre importance, c'est que les matières fécales révèlent par leur coloration l'excès de principe actif introduit.

On croit généralement qu'il faut des doses assez considérables de fer pour restaurer les globules, on en donne presque toujours trop. Ainsi on donnera souvent de l'oxyde de fer ou du fer réduit à la dose de $0^{gr},50$. Ce sont des doses massives et superflues. De même pour les eaux minérales qui sont très fortes : Spa, Orezza, Forges-les-Bains, laissent toujours un excès de fer, et on reconnaît les sujets qui ne les utilisent pas à la couleur de leurs garde-robes. Le médecin recommande alors de diminuer la quantité d'eau introduite.

Il y a encore là une particularité à vous signaler : c'est que ces sulfures donnent le change, dans un certain nombre de cas, relativement à la possibilité d'hémorragies intestinales. Vous savez que le sang altéré, soit par les acides, soit par l'hydrogène sulfuré, devient noir. On est alors en quête de savoir s'il y a eu hémorragie intestinale quand on a donné de ces substances produisant un sulfure noir, et on est embarrassé. De même le sous-nitrate de bismuth, dans la diarrhée, noircit les matières fécales, ce qui est un inconvénient quand on l'administre dans la fièvre typhoïde. C'est pour cela que j'avais proposé de donner l'oxyde de zinc en guise de bismuth. C'est un absorbant très bon pour les acides et les gaz et qui, par conséquent, peut rendre les mêmes services. Seulement, il y a ici une difficulté dont j'ai triomphé en partie, en associant l'oxyde de zinc à une substance qui soit capable d'absorber plus vite que lui les acides de l'estomac, à du carbonate de soude. Voici, en effet, l'écueil:

L'oxyde de zinc dans l'estomac absorbe l'acide lactique ou ılorhydrique. Alors il se produit du chlorure de zinc, du ctate de zinc, c'est-à-dire des sels éminemment irritants, ıuséants, émétiques. Il fallait donc parer à cela. Je l'ai ›nné d'abord à doses massives, car plus la dose est massive moins ce phénomène se produit : le lactate neutre seul t nauséant; si vous n'avez affaire qu'à du chlorure basique ıveloppé dans une masse de substance inerte, vous n'aurez ıs les mêmes inconvénients. Eh ! bien, en donnant l'oxyde zinc avec le carbonate de soude on a les mêmes résultats ı'avec le sous-nitrate de bismuth, et on n'a pas l'inconvéent d'avoir des selles noires. Par conséquent il n'y a pas tte difficulté de savoir s'il y a eu ou non hémorragie intesıale, dans une affection qui peut donner lieu à sa production.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

Albumine et chlorures alcalins. — Arsenic.

Albumine et chlorures alcalins, rôle de l'albumine, absence d'un certain nombre de phénomènes chimiques dans l'organisme, oxydation, dédoublement. — Arsenic.

MESSIEURS,

J'ai essayé, dans la dernière partie de la précédente leçon, de vous faire comprendre l'importance des matières albuminoïdes ; je vais vous montrer ou du moins vous indiquer que l'albumine et les chlorures alcalins jouent le même rôle de substances dissolvantes, lorsque les médicaments sont introduits par la voie du tissu cellulaire sous-cutané ou profond, ou bien lorsqu'ils sont mis en contact avec la peau dénudée.

Dans ces conditions-là, les mêmes phénomènes que nous avons vus se passer dans le tube digestif au contact des matières albuminoïdes se passent aussi à la surface de la peau, par exemple lorsqu'elle est couverte d'un vésicatoire qui ne donne plus qu'une sécrétion extrêmement faible. Si bien que des substances qui ne sont pas notablement solubles, comme le calomel, l'oxyde d'or ou l'or réduit, l'oxyde de fer même, peuvent à la rigueur entrer en dissolution à la faveur, et des chlorures alcalins, et des matières albuminoïdes qu'elles rencontrent dans les différentes régions où on les applique.

Mais il faut convenir que de toutes les régions par lesquelles on peut faire pénétrer des substances médicamenteuses, il n'en est pas qui soient mieux dotées que l'estomac. Ainsi, de l'alun peut se combiner avec l'albumine, et cette combi-

naison est solubre, mais à la faveur des acides. Vous comprenez que quand vous avez un albuminate d'alun insoluble par lui-même, qui n'est pas soluble dans un excès d'albumine, et que vous l'introduisez dans l'estomac, la dissolution s'effectue à la faveur de l'acide qui existe toujours dans le ventricule,soit l'acide phosphorique suivant quelques uns, soit l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique suivant d'autres. Vous voyez que, quel que soit le point de vue auquel on observe, on est obligé de reconnaître que la voie stomacale est, au point de vue des dissolutions, le meilleur lieu d'introduction.

Je vous ai fait voir quel est le rôle dissolvant de l'albumine : elle facilite la dissolution de certaines substances insolubles par elles-mêmes. Je vais vous faire voir le rôle de cette albumine à un autre point de vue. Elle joue un rôle qu'on peut appeler *suspensif* sur la plupart des phénomènes chimiques dont l'économie peut être le théâtre. Tout à l'heure elle favorisait l'entrée des substances actives, je vais vous faire voir qu'elle empêche ces mêmes substances de subir les modifications qu'elles subiraient sans elle.

Voici par exemple le sulfate de fer ou le carbonate de soude ; par double décomposition ils donnent naissance à nu sel insoluble qui est le carbonate de sesquioxyde de fer. On s'es appuyé sur cette combinaison pour expliquer la manière dont pouvaient être utilisés les sels de fer dans la réparation des globules. On a dit que lorsque du sulfate de peroxyde de fer entrait dans le sang renfermant du bicarbonate de soude, une double décomposition s'effectuait : que du carbonate était mis en liberté, que l'acide carbonique s'échappait et qu'il restait du peroxyde de fer, qui s'attachait aux globules et les faisait rougir. Eh ! bien, non seulement cela ne

rend pas compte de la façon dont agit le fer, mais cela n'a pas lieu même dans les laboratoires. Vous n'avez qu'à faire avec une solution albumineuse de bicarbonate de soude l'opération que je viens d'indiquer, et il ne se fera pas de précipité.

Prenez une solution dans laquelle il y a de l'argent, du bromure de potassium et de l'albumine, jetez dans cette dissolution du chlorure de sodium, de manière à produire du chlorure d'argent, et vous ne voyez absolument rien. L'albumine s'oppose à la formation du précipité.

Les métaux de la première section peuvent faire des précipités, mais dans cette même solution les précipités ne se produisent pas. Voilà des cas dans lesquels l'albumine s'oppose absolument à la réalisation des lois de Berthollet.

On dira que peut-être il ne sc fait pas de précipité parce que l'albumine est un dissolvant, que la séparation a lieu; le chlorure d'argent se forme, mais que la précipitation ne s'effectue pas.

Mais voici un autre cas dans lequel cette objection ne peut pas être présentée. C'est le cas de la présence du lactate de fer dans le sang. On l'a introduit soit par injection, soit par absorption. Puis l'on cherche à démontrer la présence de ce clatate de fer dans le sérum sanguin à l'aide du cyanure de potassium et de fer. On doit obtenir une coloration. Or il ne se fait ni le bleu de Prusse ni le bleu français qu'on doit obtenir avec le protosel de fer. L'absence de la coloration bleue est l'indice évident qu'il ne s'est pas fait de bleu de Prusse, en d'autres termes, que la combinaison nouvelle ne s'est pas effectuée. Au contraire, lorsque l'on ajoute de l'acide acétique on aperçoit la coloration. Il a tout simplement modifié la matière albuminoïde et l'a détruite au point de vue

de ses fonctions. Car nous savons que suivant ses modifications elle peut exercer une influence suspensive ou bien rendre les combinaisons très faciles.

Ainsi on se sert des plaques albumineuses en photographie, et cela n'empêche pas la réaction de se produire; mais ici l'albumine est sèche, non modifiée, elle s'oppose à la réalisation d'un certain nombre de phénomènes chimiques qui devraient se passer dans un verre de montre ou dans un verre à expériences.

J'ai dit que si on ajoutait de l'acide acétique, immédiatement on voyait apparaître du bleu de Prusse. Cl. Bernard s'est servi de ce procédé pour démontrer que dans l'estomac le suc gastrique ne se formait que dans les parties les plus superficielles de la membrane muqueuse et non dans la profondeur des culs-de-sac glandulaires. Après avoir introduit dans la circulation d'un animal du lactate de fer, il a badigeonné l'intérieur de l'estomac avec du cyanure jaune de potassium et de fer, et il n'a pas obtenu une coloration bleue, si ce n'est à la superficie, là où existe l'acide capable de provoquer la réaction qui n'eût pas été possible dans les conditions que je vous indiquais, en présence d'une matière albuminoïde. Vous voyez que ces faits sont très curieux, et qu'on peut les considérer comme généraux.

Eh! bien, cette action suspensive des phénomènes chimiques qui devraient se produire en vertu des lois de Berthollet plus ou moins modifiées, car on y a ajouté naturellement depuis lui, ces phénomènes suspensifs se produisent également dans l'intérieur de l'économie et de la circulation; c'est-à-dire que l'albumine exercera une action isolante sur les substances introduites dans le sang, qui circulent dans le sérum, et qu'elle s'oppose par là à la manifestation d'un cer-

tain nombre de phénomènes chimiques qui auraient lieu sans elle.

Voici, par exemple, ce même phénomène sur lequel j'appelais l'attention tout à l'heure, de précipitation, lorsqu'il se peut faire une substance soluble introduite dans le sang : Voici un sel de quinine, c'est un alcaloïde, mais rencontrant du carbonate de soude il sera précipité ; il en est de même pour les sels formés par le peroxyde de fer. Si cette précipitation avait réellement lieu, comme le croyait Mialhe, qu'arriverait-il? C'est qu'au fur et à mesure que ces substances capables de donner naissance à des précipités arriveraient dans le sang, il se ferait de véritables embolies capillaires extrêmement nombreuses et qui finiraient par produire des effets fâcheux. Ce sont même ces embolies de quinine que M. Mialhe considérait comme pouvant arrêter la fièvre, il voyait ces particules s'engager dans les capillaires, gêner la circulation et alors mettre obstacle à ces phénomènes d'hématose qui constituent la fièvre! Je le répète, si ces embolies avaient lieu, elles donneraient naissance à des accidents comparables à ceux des laboratoires quand on introduit dans les vaisseaux d'un animal soit des semences de tabac, soit de la poudre de lycopode.

Maintenant il y a encore un autre fait qui, si les combinaisons s'effectuaient dans l'intérieur de la circulation comme dans les laboratoires, n'aurait pas lieu. Les acides minéraux que nous introduisons dans l'estomac pour les faire passer dans le sang (sous la forme de limonade sulfurique ou chlorhydrique) devraient se combiner avec la soude du sang et passer uniquement à l'état, soit de sulfate de soude, soit de phosphate de soude. Par conséquent on n'arriverait jamais à voir paraître un excès d'acide dans les urines. Cepen-

dant, quoique la chose soit difficile, je le reconnais, on peut arriver à modifier la réaction d'urines normalement alcalines, comme en présentent un certain nombre d'individus gens en général ayant des fonctions peu actives et du catarrhe des voies respiratoires. La chose est difficile, je l'avoue; il faut pour y arriver employer des doses considérables. Par conséquent, voilà des acides qui passent à l'état libre jusque dans la sécrétion urinaire, ce qu'ils ne feraient pas s'ils rencontraient à l'état de liberté du bicarbonate de soude, comme dans l'eau de Vichy; il se ferait certainement du phosphate de soude. Pereira, dont le livre est classique en Angleterre, rapporte que lorsque l'on introduit dans l'estomac de l'hypochlorite de soude, c'est-à-dire ce que nous appelons de l'eau de javelle, les urines recueillies avec soin renferment encore, soit du chlore à l'état de liberté, soit de l'acide hypochloreux. Et dans ces conditions les urines ont encore des propriétés blanchissantes. Tout cela vous démontre ce fait que des substances qui devraient entrer en combinaison avec d'autres qui existent dans le sang, traversent cependant la circulation sans s'être combinées et arrivent dans les sécrétions à l'état de liberté, c'est-à-dire capables de manifester encore leurs propriétés dans l'urine.

Il y a encore d'autres faits très intéressants, c'est que des substances éminemment oxydables peuvent traverser l'économie sans avoir été oxydées. Cela vous montre qu'à la traversée des organes circulatoires ces substances n'ont pas subi les phénomènes chimiques qu'elles semblaient exiger, et qu'elles n'ont pas pris l'oxygène des globules pour s'y combiner et passer à un degré d'oxydation supérieur.

. Voici un exemple : il n'y a pas de corps plus réducteur que l'acide pyrogallique. Eh bien, cet acide a été introduit

par Cl. Bernard dans la circulation, et il a été retrouvé à l'état de liberté et sans altération, dans l'urine de l'animal chez qui il avait été injecté. Donc, voilà encore dans le sang une impossibilité à des combinaisons qui sont fatales, indiquées par les lois de la chimie ordinaire.

Le chlorure de baryum (je me plais à vous citer ces faits que j'ai pris la peine de réunir, et qui sont ignorés parce qu'ils sont disséminés dans un grand nombre d'ouvrages) qui est introduit à l'état de sel soluble dans l'estomac, pénètre dans la circulation. Il devrait là, rencontrant du sulfate de soude, se transformer immédiatement en sulfate de baryte, qui se forme avec une telle facilité, que jamais vous ne trouvez dans les eaux minérales de sels de baryte, parce qu'ils passent toujours à l'état de sulfate et par conséquent restent dans le sol. Ce phénomène ne se produit pas dans l'économie, et Wœlher a montré que, si on introduit du chlorure de baryum, on le retrouve dans les secrétions.

Il y a des expériences très intéressantes, mais dont, je l'avoue, j'avais tiré des conclusions un peu exagérées quand j'en ai parlé en 1867-68. Ce sont les expériences d'un chimiste très connu par les observations qu'il a faites, touchant l'influence de l'iodure de potassium, sur la facilité avec laquelle s'éliminent des substances métalliques qui ont donné lieu à des intoxications. Melsens a fait voir que quand on administre de l'iodure de potassium, on fait rentrer les métaux dans la circulation ; je l'ai moi-même fait voir dans un cas d'empoisonnement par l'arsenic. Il s'est occupé d'un sujet très intéressant, à savoir : quelles influences pouvaient, dans l'économie vivante, déterminer des changements chimiques comparables à ceux que nous déterminons dans les laboratoires à la faveur des moyens les

plus énergiques, tels que les actions mécaniques, les actions électriques. Tout le monde sait que l'on arrive aussi à former ou à détruire certains corps. Il s'est donc demandé si, dans l'économie vivante, le simple frottement, le simple mouvement de la circulation aidés d'une température de + 37°,5 chez l'homme, de + 42° chez les oiseaux, ne pourraient pas déterminer des phénomènes analogues à ceux qui sont produits dans les laboratoires par ces puissants moyens. Il est arrivé à des conclusions affirmatives, et, chemin faisant, il a rencontré un fait curieux : c'est que si on introduit simplement de l'iodure de potassium, on produit ses effets et pas d'autres ; si une autre fois on introduit du chlorate de potasse, les effets de celui-ci se produisent. Mais ce sont là deux substances qu'on peut considérer, isolées, comme inoffensives. Melsens a montré au contraire que ces deux substances, qui ne réagissent pas l'une sur l'autre lorsqu'on les met dans un verre à expériences, qui restent chlorate de potasse et iodure de potassium, qui n'échangent l'oxygène de l'acide chlorique avec l'iode que dans des conditions déterminées, quand on fait par exemple intervenir l'action mécanique ou l'électricité, faisaient cet échange dans l'économie, de telle sorte que si on introduit de l'iodure de potassium et du chlorate de potasse dans l'estomac, on donne lieu à des empoisonnements, même mortels, pour des animaux assez volumineux. Ce fait est donc intéressant, mais voici la conséquence que j'en avais tirée.

J'avais pensé que si l'on introduisait les deux substances séparément dans la circulation, l'une par exemple par l'estomac, l'autre par le rectum, ces deux substances absorbées isolément, ne se rencontrant que dans le sérum sanguin, ne donneraient lieu à aucune influence funeste.

L'expérience, je ne l'ai pas faite, mais j'avais cru en trouver la démonstration dans un fait qui consiste en ceci : on donne à un dogue des doses élevées de chlorate de potasse, puis, trois ou quatre jours après, des doses élevées aussi d'iodure de potassium, et il ne se produit rien de fâcheux. De cette expérience j'avais tiré la conclusion que voici : cet animal renferme encore une certaine proportion de chlorate de potasse, on introduit immédiatement des doses élevées d'iodure de potassium et aucun phénomène nocif ne se produit, donc ces substances se rencontrant dans le sang ne seraient pas nuisibles, parce que là elles ne peuvent pas subir l'échange nécessaire à la formation de l'iodate de potasse, qui est le seul sel nocif.

Il faut être plus réservé, on pourrait dire que tout le chlorate de potasse a disparu, ou bien que, quoique l'on soit intervenu après la dernière dose, il n'en restait pas dans l'économie une quantité suffisante pour qu'il se formât une quantité notable d'iodate de potasse. Je fais donc mes réserves, mais je suis convaincu qu'en agissant ainsi que je l'ai dit, pour que les deux corps arrivent chacun de son côté dans le sang, on arrivera à démontrer qu'il ne se produit pas de phénomènes toxiques. Je ferai l'expérience, et je vous dirai l'année prochaine si les résultats ont été conformes à ma prévision.

Je vous ai donc montré qu'il y avait absence d'un certain nombre de phénomènes chimiques; je vais vous montrer maintenant que des substances qui déterminent des effets physiologiques énormes, n'en produisent pas quand elles sont en circulation dans le sang. Ce sera la démonstration la plus éclatante de l'influence de l'albumine sur la liberté des corps introduits dans l'économie.

Vous connaissez tous les effets fâcheux que détermine un vésicatoire ou trop large, ou laissé trop longtemps à demeure, ou fait avec des cantharides d'une extrême énergie, ou appliqué sur une surface qui absorbe très rapidement, comme une région ventousée. Vous savez qu'au bout d'un certain nombre d'heures il survient des phénomènes douloureux du côté de l'appareil urinaire, et que l'action vive déterminée sur les reins, sur la vessie, peut se traduire non seulement par de l'albuminurie, par la présence de fibrine, mais encore par la présence du sang dans les urines en quantité tellement considérable, qu'il en résulte une coagulation en masse dans le réservoir urinaire. D'où dysurie, non à cause de l'oligurie, mais par obstacle mécanique. J'ai vu ainsi des gens qui ne pouvaient plus uriner avant d'avoir attendu la dissolution du caillot. Vous connaissez tous ces phénomènes, mais il est probable que peu d'entre vous ont réfléchi à leur signification.

Vous voyez une surface extérieure qui absorbe une substance active telle que la cantharidine; les vaisseaux qui viennent d'absorber cette cantharidine et qui en sont remplis à un certain moment devraient ressentir l'influence de la substance toxique. Il devrait y avoir de la phlébite, et même de la phlébite plastique, puisque vous voyez dans les urines de l'albumine et du sang. Eh bien, il n'y a rien dans le système absorbant de la région du vésicatoire. Jamais on n'a vu ni de la lymphangite, ni de la phlébite dans le voisinage d'un vésicatoire, qui a pourtant donné lieu aux accidents les plus graves du côté des reins.

Comment donc cela s'explique-t-il? dira-t-on que cela tient à ce que la quantité de cantharidine aura été énorme dans le rein et que dans la circulation elle était minime : mais

non! elle était au moins aussi considérable dans les vésicules qui ont servi à l'absorption que dans le rein. Par conséquent ce n'est pas là ce qui peut expliquer les choses, c'est uniquement ceci : la présence de l'albumine.

Cette présence s'oppose à la réalisation des effets physiologiques que peut déterminer la cantharidine, mais lorsque la cantharidine arrive au contraire dans les reins, c'est-à-dire lorsqu'elle est éliminée avec une sécrétion qui normalement, est exempte d'albumine, elle reprend alors sa liberté, toute son énergie, et elle produit sur les reins, sur le parenchyme rénal et sur le reste de l'appareil, les effets ordinaires qu'elle détermine à la peau, sur les muqueuses, sur toutes les surfaces qui sont en contact avec elle.

Est-ce que vous ne voyez pas là la démonstration la plus éclatante de l'influence de l'albumine sur le jeu des affinités, sur la liberté des substances médicamenteuses ou toxiques introduites dans la circulation?

On peut donc dire d'une manière générale que l'albumine modifie d'une certaine façon les substances médicamenteuses, qu'elle favorise la dissolution d'un certain nombre d'entre elles et, par là, leur introduction dans l'économie, mais que d'un autre côté, une fois ces substances introduites, elle s'oppose à ce qu'elles produisent dans la circulation les effets, soit chimiques, soit physiologiques, qu'elles exercent sur les organes avec lesquels elles sont mises en contact.

Ce que je viens de dire a l'air d'un paradoxe, mais ce paradoxe d'aujourd'hui sera la vérité de demain. Cependant je ne vais pas jusqu'à vous dire que l'influence de l'albumine s'exerce d'une manière absolue et d'une manière générale. Il y a des faits qui semblent indiquer qu'elle n'empêche pas certains phénomènes chimiques de se produire.

Voici par exemple certains faits qui peuvent être invoqués : Je vous ai dit que les acides minéraux pouvaient acidifier des urines normalement alcalines, mais je m'empressais d'ajouter que le phénomène était difficile à obtenir et qu'il fallait pour cela employer des doses élevées de ces acides ; ce qui prouve qu'il y en a une certaine proportion qui se combine avec les bases qu'ils rencontrent.

Le sulfure de potassium est en partie décomposé lorsqu'il est introduit dans le sang. Il y a de l'hydrogène sulfuré mis en liberté par l'acide carbonique du sang, et il se fait certaines combinaisons qui peuvent se produire dans l'intérieur de la circulation ou du moins dans la traversée de l'organisme.

Il y a des substances combustibles qui peuvent être brûlées, et retrouvées à l'état brûlé.

Je vous ai montré tout à l'heure que l'acide pyrogallique peut être recueilli dans l'urine, et cependant nous savons qu'il y a un certain nombre de substances qui, introduites dans la circulation, subissent l'action oxydante de l'oxygène renfermé soit dans le sang, soit dans les tissus. L'alcool, par exemple, malgré les très belles expériences de MM. Perrin et Lallemand, ne peut évidemment pas être recueilli en entier et retiré des sécrétions. Nous savons parfaitement que lorsque l'on introduit des proportions énormes d'alcool, il y en a une grande quantité qui échappe à toute action chimique. Mais nous savons aussi qu'il y a des modifications de l'alcool qui se produisent : lorsque les quantités ingérées ne sont pas énormes, on voit se produire de l'aldéhyde, c'est-à-dire de l'alcool déshydrogéné ; il y en a aussi une partie qui passe à l'état d'acétone, d'acide acétique, d'acide carbonique et

Les essences sont dans le même cas : vous introduisez de l'essence de térébenthine et vous recueillez dans l'urine une substance qui est déjà légèrement oxydée, qui donne à l'urine l'odeur de violette, ou bien vous recueillez une substance oxydée qui est de la résine, et qui est précipitable par l'acide nitrique.

Par conséquent les essences s'oxydent partiellement à la raversée de l'organisme, mais je ne dis pas que ce soit dans le sang.

Les sels alcalins se comportent de la même façon. Vous connaissez la loi de Wœlher en vertu de laquelle toutes les fois qu'un acide organique, emprunté au règne végétal, se combine avec de la potasse ou de la soude, il se brûle dans le sang, et on recueille alors dans les urines non pas du citrate — si on a donné de l'acide citrique — de soude, mais du carbonate de soude; si bien que vous avez là l'explication des cures de fruits, de raisins, de cerises, de groseilles, qui donnent lieu à des urines alcalines, comme les cures de Vichy ou de Vals.

Ces faits ont été revus et étudiés par Mialhe, qui a rendu ant de services à la thérapeutique et à la physiologie. Ils ont connus maintenant de tout le monde. De même, le sulfure de potassium sort en partie à l'état de sulfate de potasse, c'est-à-dire que le soufre devient de l'acide sulfurique, qui ensuite fait du sulfate de potasse qui sort de l'économie. Par conséquent, vous voyez que voilà un certain nombre de faits qui démontrent que tous les phénomènes chimiques ne sont pas empêchés dans l'économie. Je vous ai montré seulement qu'ils étaient difficiles, qu'un certain nombre ne se produisaient pas et que cette difficulté tenait à ce que les substances étaient enrobées dans les substances albuminoïdes.

Je poursuis l'histoire des modifications chimiques qui peuvent se produire dans l'économie. Il se produit des dédoublements, des copulations. Vous êtes aussi forts que moi en chimie, je n'ai pas besoin de vous expliquer ces termes.

Des dédoublements? Voici le tanin par exemple, l'acide tannique : il se dédouble en acide gallique et en glycol, à la condition de prendre de l'eau pour ajouter de l'hydrogène et de l'oxygène à la quantité qu'il en renfermait.

Vous avez encore des copulations. Ainsi, il y a un certain nombre d'acides végétaux qui, introduits dans la circulation, sortent sous la forme d'acides renfermant de l'azote, alors qu'ils n'en contenaient pas. Mais ils ont rencontré au passage une substance sur laquelle M. Wurtz a appelé l'attention, les glycocolles, avec laquelle ils se combinent, ils se copulent, et donnent naissance à des acides nouveaux. Cela a lieu par exemple pour l'acide benzoïque, qui devient de l'acide hippurique. Cela a lieu également pour le fameux acide salicylique.

Il y a un certain nombre d'essences qui se comportent de la même façon, qui se copulent avec le glycocolle et passent à l'état d'acides azotés dans les urines. Vous voyez que voilà un grand nombre de phénomènes d'ordre chimique qui cependant se passent dans l'économie vivante et ne sont pas empêchés par la présence des matières albuminoïdes.

Il y a aussi des phénomènes de réduction qui sont très intéressants. On a peine à comprendre que des substances qui entrent à l'état combiné, à l'état d'oxydation supérieure, puissent dans l'économie animale perdre une partie de leur oxygène, car l'inverse est la règle. En général les substances introduites dans l'économie gagnent de l'oxygène, et servent

à faire un complément de combustion, de chaleur, de force. Cependant il y a un certain nombre de substances qui perdent de l'oxygène.

Ainsi Woelher a démontré depuis longtemps que le prussiate rouge de potasse, c'est-à-dire le cyanure rouge de potassium et de fer qu'on peut considérer comme du cyanurate de potassium et de peroxyde de fer, se réduit à l'état de cyanure jaune de potassium et de fer.

La démonstration en est facile. Vous en introduisez dans l'économie, et s'il doit passer tel quel, en traitant convenablement les urines et en ajoutant du sulfate de protoxyde de fer, vous devez avoir du bleu français. Pas du tout, on n'obtient rien, mais avec le sulfate de peroxyde de fer on obtient du bleu de Prusse. Donc le cyanure rouge a perdu son oxygène, il est devenu du cyanure jaune.

Le sulfate de peroxyde de fer se comporte de la même façon. il entre à l'état de sulfate de peroxyde, et il sort à l'état de sulfate de protoxyde de fer. C'est-à-dire que si vous en introduisez une bonne quantité chez un chien, ce sera du cyanure rouge qu'il faudra ajouter à l'urine pour obtenir du bleu français.

M. Rabuteau a rencontré un fait analogue; il a fait voir qu'avec le séléniate de sodium l'acide sélénique devient de l'acide sélénieux. C'est un fait semblable à celui de M. Limousin, qui a vu que le protoxyde d'azote pouvait perdre de l'oxygène et se transformer en azote et en oxygène, lequel, pendant un certain temps, pouvait servir à l'entretien de la respiration et par conséquent à la vie.

Maintenant il faudrait joindre à ces faits toute la série de substances suroxygénées auxquelles Fourcroy avait fait jouer un rôle considérable et dont il avait exagéré sans doute

le nombre et l'importance. Je crois cependant qu'il était dans le vrai, quand il admettait qu'il y avait un certain nombre de substances suroxydées qui pouvaient céder des atomes d'oxygène. Ai-je besoin de vous dire que s'il avait connu les faits de Cl. Bernard, cela aurait donné un appui à sa théorie? Mais de son temps il y avait des substances qui étaient mal connues, mal définies.

On a remarqué depuis que le chlorate de potasse à doses élevées donnait une coloration écarlate aux gencives, comme s'il se faisait une oxydation plus active. Simpson d'Edimbourg[1], dont le nom se rattache à la première application du chloroforme à l'anesthésie, employait le chlorate de potasse, avec conviction, comme un moyen de fournir de l'oxygène au fœtus, quand il lui semblait, d'après certains signes, que sa circulation et sa respiration avaient besoin d'être stimulées.

De mon côté j'ai fait des observations analogues au point de vue de la décomposition du chlorate de potasse dans l'économie. J'ai fait faire l'analyse des urines des sujets à qui je devais le donner : cette analyse démontrait une certaine proportion de chlorures. Puis j'administrais le chlorate de potasse, et toujours la quantité de chlorures a été augmentée. Par conséquent, cela vous montre qu'une portion du chlorate de potasse était décomposée et que par conséquent l'acide chlorique avait perdu son oxygène. Des faits analogues ont été vus relativement à d'autres substances. On administre de même le permanganate de potasse pour modifier l'hématose quand elle paraît insuffisante.

De même M. Simpson l'aministre avec succès dans le diabète, c'est-à-dire dans des affections où vous savez que les combustions sont insuffisantes.

Ces faits sont bien établis et néanmoins ils sont encore méconnus par un certain nombre de médecins, qui n'ont pas suffisamment étudié les mutations que présentent les corps chimiques dans l'économie.

Mais tous les changements on peut dire chimiques se passent en dehors du sang; les vaisseaux ne sont que les canaux d'irrigation, les chemins qui apportent aux différents organes les substances qu'ils seront appelés à employer. Dans le sang lui-même il ne se passe pas autre chose que l'échange que vous voyez se passer dans les gares où on charge les wagons. Telle est l'image à l'aide de laquelle vous pouvez vous rendre compte de ce qui se passe dans l'économie. Cependant, il y a des substances qui agissent réellement dans le sang, ce sont celles qui le font à la manière des gaz de la respiration, c'est-à-dire les substances volatiles ou gazeuses, qui alors agissent directement sur les globules et par conséquent accomplissent toute leur destinée, on peut le dire, dans l'intérieur du liquide sanguin.

Ces substances, je vais vous les citer : l'hydrogène, l'hydrogène carboné, l'acide carbonique, l'oxyde de carbone; ils épuisent leur activité sur les globules.

Il en est de même du protoxyde ou du bioxyde d'azote, de l'acide azoteux et hyponitrique. Ce sont encore des substances qui agissent dans l'arbre circulatoire. Il en est de même de l'acide prussique, du nitrite d'amyle, d'éthyle, de toutes les substances volatiles ou gazeuses qui constituent le groupe des anesthésiques, ainsi que des substances qui s'en rapprochent. Là ce sont des phénomènes qui se passent réellement dans le sang. Je n'en veux pour preuve que l'instantanéité même des effets de ces substances et que leur fugacité dans un grand nombre de cas. Voyez ce

qui se passe quand on se fait inhaler du nitrite d'amyle. Il pénètre par les voies respiratoires, il agit avec une instantanéité foudroyante. Cette instantanéité vous montre que c'est le sang qui est le théâtre de l'activité de ces substances.

C'est ce qui se passe également pour l'action de l'hydrogène sulfuré dans ce qu'on appelle le *plomb*, et c'est à cause de l'instantanéité des accidents produits par ce gaz, qu'on a appelé plomb cette manière de mourir : les sujets sont frappés comme avec le *plomb meurtrier*.

Il en est de même pour les anesthésiques ; vous savez tous combien leur influence est rapide et surtout violente. Ils agissent d'abord sur le sang, et plus tard aussi sur les tissus. Ici l'action est double. Il en est de même pour l'acide hypoazotique et pour le bioxyde d'azote. Ce sont des gaz qui agissent directement sur le sang et d'une manière excessivement violente, seulement par malheur l'instantanéité n'est pas de leur domaine. Dans un certain nombre de circonstances, si l'action est très instantanée parce que l'oxyde de carbone ou le nitrite d'amyle pénètrent très rapidement dans les globules, en revanche, ils ne les quittent pas aussi volontiers et contractent avec l'hémoglobine des combinaisons plus ou moins stables, qui font que les accidents deviennent terribles.

Je le répète, l'instantanéité de ces faits montre que ces substances agissent sur le sang, et en effet il est démontré aujourd'hui que l'acide prussique n'agit si violemment que parce qu'il contracte une combinaison avec l'hémoglobine des globules et les empêche d'opérer l'échange incessant et nécessaire entre l'atmosphère et les organes, pour leur apporter l'oxygène et emporter l'acide carbonique.

En réalité, à part ces substances volatiles, toutes les autres substances médicamenteuses ou toxiques agissent en dehors du sang et non dans le sang lui-même.

Dans le sang elles circulent les unes à côté des autres, elles parcourent le torrent circulatoire sans se mêler, sans agir et sans subir même des modifications notables dans leur constitution et dans leur structure. Exactement comme dans le même fil télégraphique, vous voyez un grand nombre de courants qui le parcourent et qui vont chacun tracer une dépêche à l'arrivée, sans la moindre confusion.

Et cela les substances le doivent, je le répète, à ce qu'elles sont invisquées par l'albumine et à ce qu'elles sont, on peut le dire, encapsulées à la manière des globules du beurre dans le lait. Sans cela ces globules de beurre se mêleraient et constitueraient une vaste goutte à la surface du lait, tandis qu'ils restent émulsionnés. Nous savons aujourd'hui que c'est grâce à la présence de cette capsule que ces globules doivent de ne pas se confondre et de ne pas s'unir en une masse plus ou moins considérable : le battage a pour but de détruire cette capsule.

Les substances qui ont ainsi parcouru le cercle circulatoire ne demeurent actives et ne subissent les modifications qui sont nécessaires au point de vue de leur activité, que quand elles sont rendues à la liberté, et elles ne le sont que quand elles arrivent dans les organes sécréteurs dont les sécrétions sont exemptes d'albumine.

Alors ces substances se trouvent libres, par exemple dans l'urine, dans le liquide céphalo-rachidien, dans celui de l'oreille interne et dans l'humeur aqueuse. Aussi y a-t-il là un retour des manifestations d'activité de la part des substances qui ont produit d'abord des effets plus ou moins

dans les affections syphilitiques secondaires. Mais si vous faites rentrer le mercure dans la circulation, alors vous pouvez dans un certains nombre de cas voir réapparaître ces phénomènes de stomatite. Et alors on dit : Vous voyez, le mercure était dans les organes, il ne donnait naissance à aucun phénomène; mais vous le ramenez dans la circulation, et il les produit! Oui. Il produit certains phénomènes, mais il ne produit pas ceux de tremblement et de paralysie. Il agit ainsi sur le plasma d'une façon particulière, ce qui revient à dire que dans l'intérieur de la circulation, il n'est pas interdit aux substances de produire des phénomènes divers, mais elles produisent surtout des phénomènes de sortie. Il en est de même pour les autres phénomènes qui peuvent être produits par des poisons au retour, c'est-à-dire alors que, dégagés de la gangue organique, ils rentrent dans la circulation. Ce sont toujours des phénomènes de sortie qui sont produits, ce ne sont pas des phénomènes d'intoxication vraiment constitutionnelle.

Une troisième objection : c'est que la sérosité d'un vésicatoire, lorsqu'elle est très chargée de cantharidine, peut déterminer une vésication. Ceci je ne l'ai vu que dans ces derniers temps. Cette objection ne se serait pas présentée à mon esprit, puisque je n'avais pas vu ce fait avant que j'eusse employé le collodion cantharidal de M. Lailler pour produire la vésication. Cela prouve tout simplement qu'il y a des degrés en toutes choses et que lorsque la quantité de cantharidine est énorme, en effet ces vésicatoires agissent avec une extrême énergie, on peut considérer qu'il y en a une partie de libre.

Ne savez-vous pas pu'il y a une différence immense entre les sels acides ou fortement basiques ou les sels neutres? Ne

savez-vous pas que lorsqu'on ajoute une grande quantité d'acide à un sulfate il y a de l'acide sulfurique libre? C'est le même fait qui se produit dans le cas du vésicatoire, et quoique l'albumine ait le pouvoir d'empêcher les effets des substances, quand elles sont en quantité excessive, il y en a une partie qui est mise en liberté.

En résumé, il n'est pas douteux, aujourd'hui — ce que j'ai soutenu depuis si longtemps commence à être une vérité — que la plus grande partie des effets des substances actives que nous introduisons à titre de médicaments, ne s'effectue en dehors de la circulation et que l'albumine et la plasmine ne s'opposent dans une certaine mesure à la réalisation des modifications chimiques, des substances actives, et par conséquent des effets physiologiques qu'elles peuvent produire, puisqu'ils ne sont obtenus qu'à la faveur des changements physico-chimiques.

Il y a toujours une modification tout au moins dans la structure quand il se produit des effets physiologiques. Par exemple, c'est un acide qui se combine avec un tissu et qui lui prend de l'eau, comme l'acide sulfurique. Quand il a réalisé la cautérisation il a changé de composition, il est devenu un hydrate. Il en est de même pour l'acide chromique, pour la potasse, qui se combinent avec les tissus. Il y a des substances qui ne font que céder de la force, comme par exemple les alcaloïdes, la quinine, qu'on retrouve presque tout entière dans les urines; mais ce n'est plus de la quinine: elle a produit des effets énormes, incroyables (qu'on ne pouvait pas admettre quand pour la première fois on a parlé de son action thérapeutique contre les fièvres), mais elle a perdu de la force, elle est devenue de la quinidine, de la quinicine. Or que les substances perdent de la matière

ou de la force, il faut toujours qu'elles subissent un changement dans leur composition ou dans leur structure pour produire des effets physiologiques.

Pour achever l'étude commencée d'une molécule (comme on a fait d'une bouchée de pain) et pour compléter la mise en lumière des destinées qu'elle peut subir dans l'économie, il faudrait que je vinsse à vous parler de l'introduction de cette molécule dans les parenchymes, de la durée de son séjour, de sa reprise par l'absorption, de son élimination par les différents émonctoires. Mais il y a ici des difficultés d'exposition qui ne peuvent être comprises, que quand on a beaucoup étudié ces questions. En raison de ces difficultés mêmes, je vous demande la permission de prendre un exemple. Quand par une étude attentive je vous aurai démontré un cas particulier, je suis convaincu que vous comprendrez mieux les généralités qui se rattachent aux différents effets physiologiques dont il s'agit.

Il existe tout naturellement devant nous une substance qui, par l'intérêt qu'elle excite en thérapeutique, par la haute importance qu'elle a acquise dans le domaine de la médecine légale et par les recherches dont elle a été l'objet, semble se présenter pour devenir l'exemple à l'aide duquel je m'efforcerai de vous faire comprendre quelles sont les modifications que subissent les médicaments et quelles sont les distributions temporaires qu'ils affectent dans l'économie; je veux parler de l'arsenic.

C'est un sujet éminemment intéressant, et il n'est personne de vous qui n'ait présentes à l'esprit les particularités d'un fait récent qui a tant ému l'opinion. Je crois que l'histoire de l'arsenic faite avec détail vous sera utile et je tiens d'autant plus à vous la faire, qu'en y associant la

thérapeutique et le côté médico-légal, j'aurai à vous faire toucher du doigt un certain nombre d'erreurs qui règnent aujourd'hui, et à vous apporter un certain nombre de faits nouveaux, les uns m'appartenant, les autres empruntés à différents observateurs, et qui tous donneront un intérêt particulier à la question.

Parlons donc de l'arsenic. Pour lui comme pour les autres substances minérales la forme pharmaceutique a peu d'importance. Quand il s'agit des matières organiques il est indispensable de les introduire sous certaines formes et avec toute l'intégrité structurale que nous pouvons obtenir, parce qu'elles ne diffèrent souvent que par une perte de leur dynamisation. Mais pour les substances minérales, il importe peu qu'elles soient introduites sous une forme ou sous une autre ; ce qui agit, c'est l'élément minéral.

L'arsenic, qui est un métalloïde agissant par lui-même, peut être indroduit sous n'importe quel état; nous retrouvons toujours le même fonds d'actions thérapeutiques, et il n'y aurait de différence que dans la diminution ou l'aggravation des effets thérapeutiques produits par les différentes préparations.

L'arsenic, il faut d'abord poser ce fait général, est un poison pour les deux règnes. C'est un poison pour tous les animaux : il n'en est pas qui échappe, mais c'est un poison même pour les végétaux. Ainsi vous n'avez qu'à arroser une plante avec de l'arsenic, vous la verrez dépérir. Il y a cependant une exception étrange — il paraît que les plus grands criminels ont des amis — l'arsenic a un ami dans une plante qui ne vit que dans le sein des substances arsenicales : il se développe dans ces liqueurs une algue qui a des caractères particuliers; elle est toujours identique avec elle-même, formée

d'articles renflés, torruleux, et qui ressemblent assez à ceux de la mucédinée du muguet. Ce sera, si vous voulez, un leptomitus ou plutôt un hygrocrocis.

A part cela, l'arsenic, je le répète, est un poison pour tous les êtres vivants, quel que soit leur règne. C'est aussi par conséquent un antizymotique, un antiputride. Comment voulez-vous qu'il en soit autrement, puisque nous savons aujourd'hui que les ferments sont, après tout, des substances organiques, même organisées, et même tout à fait des organites inférieurs. Malheureusement il ne suffit pas pour la science de dire qu'une substance est antiputride, il faudrait savoir pourquoi elle l'est. Nous le savons pour certaines, mais pas pour l'arsenic.

Ce que nous savons, c'est que l'arsenic, qui tue les grands organismes, tue les petits et même les globules. Ceci nous donne tout de suite l'explication de ce fait étrange, qui a été noté par tous ceux qui se sont occupés de médecine légale : c'est que dans les cadavres de ceux qui ont succombé à l'action de l'arsenic, toutes les parties en contact avec le poison se conservent presque intactes pendant des semaines. On retrouve les organes digestifs dans un état d'intégrité remarquable, alors que tout le reste est putréfié ; cela tient à ce que l'arsenic est un antiputride.

C'est aussi un escarrotique par le même procédé. Je vous disais tout à l'heure qu'il tuait les organismes inférieurs, mais il tue aussi les éléments histologiques. Ce n'est pas un caustique, mais c'est un moyen de produire une escarre comme avec un caustique ; il ne détruit pas la substance de l'organe en la transformant en charbon, en acide xanthoprotéique, en savon : non, il la tue. Je ne dis pas qu'il ne la modifie pas un peu, mais enfin il ne la rend pas méconnaissable.

J'ai répété en 1871, avec mon jeune ami et confrère le Dr Laborde, des expériences que j'avais déjà faites auparavant et d'où il résulte, que lorsque l'on prend une escarre produite à l'aide de l'arsenic on y retrouve les éléments histologiques des tissus. Ainsi, par exemple, s'agit-il d'une région musculaire, on retrouve les fibres musculaires, seulement elles ont un peu perdu de leur aspect, de leur striation quand ce sont des fibres de la vie de relation. Au contraire, quand on a mis de l'acide sulfurique, on ne retrouve plus rien, il n'y a plus qu'un magma informe ne représentant plus les éléments.

C'est donc tout simplement, de la part de l'arsenic, une action toxique produite sur l'organe ; il ne peut plus vivre, ou il vit dans de mauvaises conditions quand la quantité n'est pas très considérable.

Ceci nous fait comprendre comment l'arsenic semble être un escarrotique si intelligent. Car on l'avait doué d'une certaine intelligence en remarquant qu'il allait provoquer l'escarrification dans toutes les travées des productions de nouvelle formation qui portent le nom de cancers, sous les diverses formes, et qu'il respectait les tissus sains.

Son intelligence, vous le comprenez, c'est une question de proportion de dose : s'il rencontre un tissu vasculaire dans lequel il y ait une irrigation active, alors il est entraîné partiellement, et il n'y est jamais en quantité assez considérable pour y produire la mort ; dans les tissus peu vasculaires, il s'accumule au contraire. Il épargne les tissus vivants, il tue les autres, dans lesquels il y a une grande accumulation de cellules nouvelles, comme dans l'encéphaloïde.

Maintenant parlons des effets de ce poison quand il est accidentellement mis en contact avec la périphérie

cutanée et lorsqu'il est introduit dans les premières voies, pour de là passer dans la circulation et dans l'intimité des tissus.

Lorsque l'arsenic est mis en contact en petite quantité avec la peau, il y détermine un grand nombre de petits phénomènes qui cependant ont quelquefois une importance assez grande. Il produit par exemple un peu de rougeur, accompagnée d'une sensation désagréable de chaleur, et à cette rougeur, quand l'intensité d'action est plus grande, il peut succéder une éruption. Ce n'est peut-être pas bien le mot, si vous voulez, je dirai des *boutons*, c'est une expression qui n'est plus de mise, et cependant c'est le mot juste. Il se produit une petite réaction contre l'irritation que détermine l'arsenic. Ces boutons sont la même chose que l'inflammation éliminatrice qui s'empare d'une région dans laquelle on a produit une eschare à l'aide d'un caustique. Il se produit aussi de véritables ulcérations si la quantité d'arsenic est plus considérable. Ces ulcérations peuvent occuper, ou la peau, ou les muqueuses. On les observe très bien sur les organes génitaux, où elles reproduisent assez bien la forme arrondie de l'ulcère primitif de la syphilis. On en rencontre de semblables dans le nez chez les gens qui travaillent au vert de Schweinfurt et on y observe la perforation de la cloison comme par l'acide chromique.

Ces phénomènes ne sont pas observés en général par les thérapeutistes, puisque l'on n'applique pas d'une manière diffuse une petite quantité d'arsenic à la périphérie du corps; mais ils ont lieu assez fréquemment chez les ouvriers, chez les mineurs qui travaillent aux mines de sulfure d'arsenic, chez ceux qui travaillent au vert de Schweinfurt, chez les jeunes femmes

qui fabriquent des fleurs artificielles colorées avec ce même vert — qu'on a proscrit — et chez les dames qui portaient autrefois de ces fleurs. J'ai vu moi-même des accidents de ce genre à une époque où on portait des feuillages qui étaient du vert le plus brillant. Cela arrive également chez les sujets qui fabriquent ou portent de la malachite artificielle. C'est aussi ce qui peut se voir dans un certain nombre de cas, quand les chambres sont tapissées avec du papier vert arsenical. Mais, il faut tout de suite faire une réserve, les papiers verts satinés n'ont jamais empoisonné personne, ce sont les papiers veloutés et colorés par le vert de Schweinfurt; sur ces papiers il y a des molécules très ténues qui constituent le velours et qui sont appliquées à leur surface, par une sorte de colle; c'est là-dedans que se trouvent enveloppées des molécules solides d'arsenic. On comprend donc que l'époussetage, les courants d'air jettent dans l'atmosphère des quantités plus ou moins notables de ces molécules qu'elles puissent être absorbées et déterminer les effets dont elles sont capables. Cela n'arrive pas, je le répète, avec les papiers satinés, pas plus qu'avec les tentures colorées par ce vert. Eh! bien, dans un fait récent, où il y avait du vert arsenical dans les rideaux, ces rideaux étaient doublés de percaline; si l'étoffe verte avait été la cause des accidents, on aurait bien dû trouver un peu d'arsenic dans la doublure. Cette doublure traitée par l'appareil de Marsch n'en a pas donné trace.

A ce sujet se rattache un point assez intéressant traité par un observateur allemand.

Il pense que quand des tentures ou des papiers sont colorés par du vert arsenical, il peut y avoir dans l'atmosphère confinée où ils se trouvent de l'hydrogène arsenié. Je crois

qu'il doit y avoir là une erreur, ou du moins que le fait ne peut pas être général. Pour qu'il se fasse de l'hydrogène arsenié, il faut des conditions de réduction qui ne se trouvent pas habituellement dans des chambres que nous habitons. J'ai moi-même signalé la possibilité de la production de l'hydrogène arsenié dans des eaux arsenicales; il suffit de voir pourrir des eaux arsenicales pour voir se développer l'odeur désagréable qui rappelle l'hydrogène arsénié brûlant au contact de l'air, c'est-à-dire s'oxydant. J'ai donc signalé ce fait, et je l'expliquais par la réduction de l'acide arsénique ou arsénieux — les chimistes admettent que c'est de l'arséniate de soude — au contact des matières organiques qui se développent dans les eaux qui croupissent. Ces matières, disais-je, sont réductrices, et ce qui se passe dans une solution de sulfate de chaux pour déterminer de l'hydrogène sulfuré doit se produire également pour l'acide arsénieux qui donne de l'hydrogène arsénié. Aujourd'hui je dirais peut-être bien, me souvenant des expériences de Plauchud, qui démontrent qu'une algue, la sulfuraire, est capable de décomposer le sulfate de chaux, que ce sont des algues qui amènent la formation de l'hydrogène arsénié. Mais enfin, quelles que soient les modifications apportées à la théorie, il n'en est pas moins vrai que pour faire avec de l'acide arsénieux de l'ydrogène arsénié, il faut des substances réductrices que je ne vois pas dans les conditions où nous vivons habituellement. Je dis donc que ce n'est pas un fait habituel de rencontrer de l'hydrogène arsénié dans les lieux où il existe des papiers verts.

J'arrive à vous parler de l'action de l'arsenic dans les voies digestives. Ici nous aurons à distinguer des actions top des phénomènes réflexes et des actions diffusées, c

le faisons toujours quand nous nous livrons à l'étude d'un agent thérapeutique.

Parlons d'abord de l'action topique. Il y a là quelque chose de très intéressant qui peut vous rappeler un fait général de physiologie. C'est que, suivant les surfaces avec lesquelles l'arsenic est mis en contact, il produit des effets différents. C'est-à-dire que nous réagissons contre ces actions, et que, chacun de nos organes résistant à sa manière, il y a des impressions et des sensations différentes. Ainsi, par exemple, lorsque l'arsenic est introduit dans les voies nasales, il détermine cette sensation particulière qui porte à éternuer. Quand il est introduit dans la bouche, il donne lieu à des sensations gustatives : à une sensation métallique, quand la quantité est minime; quand il y en a plus, à une sensation de chaleur, d'âcreté dans l'arrière-gorge. C'est là que son influence topique est le plus considérable. Puis dans le pharynx, dans l'œsophage il y a aussi ces mêmes sensations.

Enfin la substance arrive dans l'estomac. Que va-t-elle y faire? Assurément elle ne donnera pas lieu à des phénomènes de goût. L'estomac est le siége de la sensation d'appétit, et c'est cette sensation qui se développe quand la quantité d'arsenic est peu considérable. En d'autres termes, cette excitation légère déterminée par l'arsenic se traduit par une sensation normale dans l'estomac, c'est-à-dire par l'appétit. Naturellement si la quantité est plus considérable, ce sont des phénomènes d'irritation, des sensations de chaleur, d'ardeur plus ou moins vive; puis alors succèdent d'autres phénomènes, de la dyspepsie avec douleur, de la gastralgie par conséquent. Outre cela, lorsque la dose est un peu considérable, les sujets éprouvent des nausées qui peuvent souvent être suivies de vomissements. Elles le sont presque

toujours. Ce sont les phénomènes les plus caractéristiques de l'action de l'arsenic.

Mais ici je suis obligé de vous faire remarquer que ce phénomène n'est pourtant pas constant, qu'il y a des cas dans lesquels l'arsenic a pénétré en telles proportions qu'il en est résulté la mort et où il n'y a jamais eu aucun vomissement, ni aucun des phénomènes caractéristiques de l'arsenicisme. Vous trouverez ces faits dans les auteurs classiques, et en particulier dans Taylor. Le vomissement, en effet, n'appartient pas à l'irritation vive, à l'inflammation, à l'ulcération de l'estomac; ce ne sont pas des lésions graves qui déterminent le vomissement; il est le résultat d'une impression sur les extré mités périphériques de la paire vague.

Ce vomissement produit par l'arsenic est identique à celui du tartre stibié ou de l'ipéca, c'est-à-dire que c'est une excitation particulière qui peut être suivie ou non de ses effets. Elle peut même ne pas exister, attendu qu'il y a pour les organes intérieurs comme pour les organes périphériques, pour ceux de la vie de nutrition comme pour ceux de la vie de relation, des paralysies du sentiment, de même que des paralysies du mouvement.

Il y a des cas dans lesquels l'estomac ne sent rien, et d'autres où, ayant senti, il n'y a pas la réaction nécessaire pour effectuer le vomissement. Cela est évident dans un certain nombre de cas pathologiques.

Je vous défie de faire vomir un sujet qui est dans un état typhoïde avancé, lorsque vous constatez de l'engouement pulmonaire et qu'il y aurait avantage à le faire. Je n'y ai jamais réussi. Pourquoi cela? Peut-être est-ce un défaut de sensibilité; mais c'est que pour le vomissement il faut une synergie énorme, il faut mettre en jeu toutes les puissances

abdominales et thoraciques, et en plus la conctractilité de l'estomac; il faut pour cela une intégrité très grande du système nerveux et des forces, intégrité qui peut exister au moment même de l'introduction du poison, mais qui disparaît sous l'influence même de l'état de prostration dans lequel il jette le sujet. Aussi vous disais-je qu'il y a des cas dans lesquels il n'y a pas eu de vomissement, alors que la mort s'en était suivie.

Outre ces symptômes et ces phénomènes connexes, il y a des phénomènes d'irritation qui sont produits sur le parcours de la substance depuis l'estomac jusqu'à la fin du tube digestif. Cette irritation se présente sous des formes diverses suivant l'intensité de l'action : tantôt simple rougeur, d'autres fois rougeur extrêmement vive avec taches ecchymotiques, même inflammation avec ramollissement de la muqueuse; enfin, si on a attendu un peu plus longtemps, des ulcérations qui ont succédé à l'élimination des escarres. Vous voyez que suivant la période et la quantité de la substance vous aurez affaire à des phénomènes différents.

Arrivent alors les phénomènes réflexes déterminés par l'action inflammatoire, phénomènes qui ne signifient pas qu'il y a eu absorption, et vous verrez qu'il est indispensable de distinguer les lésions sympathiques des phénomènes après diffusion, attendu qu'il y a là, au point de vue médico-légal, des conséquences d'une grande importance.

La modification produite par l'estomac n'a de conséquence qu'à la condition que la sensibilité de cet organe soit intacte et qu'ensuite il y ait la synergie nécessaire pour produire le vomissement.

Or, je viens de vous le dire, il y a des cas dans lesquels

jamais vous n'aurez le vomissement, et que si, sous l'influence de l'acide arsénieux, il se produit des phénomènes de collapsus à la suite d'une absorption qui n'a pas été précédée par la réaction de l'économie, vous pourrez assister à l'évolution de tous les phénomènes de l'empoisonnement, sans qu'il y ait aucun de ses signes caractéristiques, nausées, vomissements, évacuations alvines.

Je viens de vous le dire encore, si les choses ne sont point arrivées d'emblée à ce degré extrême, il y a des phénomènes d'irritation plus ou moins marqués, et, ainsi que les autopsies le démontrent, on trouve des ramollissements plus ou moins circonscrits, multiples, et même des ulcérations, lorsque ces ramollissements, qui sont l'analogue de l'escarre périphérique, ont pu être suivis d'élimination.

En même temps que ces phénomènes se produisent, il y a répétition des efforts de vomissement, plus souvent encore des efforts pour aller à la garde-robe; et l'on voit survenir une diarrhée très abondante et très répétée avec rejet de matières qui varient suivant la période à laquelle l'affection se trouve. Ce sont d'abord des matières fécales plus ou moins molles, puis des matières séreuses et même quelquefois riziformes, et enfin vous voyez ultérieurement se produire des phénomènes qui ressemblent à ceux de la dysenterie. Ils sont en rapport avec l'ulcération et de l'estomac et de l'intestin, et alors vous voyez du sang en nature ou des matières analogues à du marc de café, comme dans l'ulcus rotundum. Voilà les phénomènes que détermine l'arsenic dans cette portion du tube digestif.

Mais il y a en même temps des phénomènes généraux qui

naissent sous l'influence de ces phénomènes locaux. Ils sont donc sympathiques ou réflexes.

Il n'est pas possible que de pareils désordres se soient produits dans la muqueuse de l'estomac et de l'intestin sans qu'il en résulte ce que vous savez exister dans tous les cas analogues, dans tous les empoisonnements par les âcres : des phénomènes cholériformes. Aussi vous voyez les sujets qui présentent ces lésions offrir l'ensemble des phénomènes que je vais vous rappeler : le visage est naturellement grippé, et souvent les yeux sont excavés; un cercle noir est tracé sous les paupières; en même temps on note une teinte plus ou moins blafarde du visage. On a donné cet aspect comme absolument nécessaire, mais il n'existe que quand l'empoisonnement a déterminé les grosses lésions dont je viens de vous parler. Autrement, quand les lésions sont légères, rien de semblable n'apparaît. Donc : visage grippé, prostration, abattement des forces, en même temps tous les troubles profonds dans les grandes fonctions : la respiration devient difficile, le malade sent un poids qui l'opprime; on trouve aussi des désordres du côté de la circulation. Le pouls devient petit, filiforme, plus tard il se ralentit; en même temps la réfrigération, d'abord locale, puis générale arrive, les ongles sont cyanosés. Puis vous voyez s'arrêter aussi la sécrétion urinaire, comme dans le choléra. Mais ce sont là des phénomènes qui se retrouvent dans tous les cas et qui ne sont pas attachés à la nature du poison. Si vous introduisez de l'acide sulfurique dans l'estomac, vous aurez aussi l'ensemble de ces phénomènes cholériformes, qui se montrent à l'occasion de toutes les lésions qui peuvent atteindre le tube digestif et toucher l'innervation du trisplanchnique.

Il y a encore des phénomènes très singuliers qui se passent à ce moment : des convulsions, des spasmes, et vous voyez même survenir le véritable tétanos. Le tétanos est un accident des plus graves, vous le savez, qui vienne compliquer les lésions des extrémités et les lésions abdominales, car les autres lésions traumatiques y exposent beaucoup moins. C'est là un fait bien curieux, et souvent les femmes qu'on opère de l'ovariotomie succombent à des accidents tétaniques. Ce fait pourrait peut-être trouver son explication dans l'existence, tant à la périphérie, du côté des extrémités, que dans le ventre lui-même, de corpuscules de Pacini plus nombreux sous le péritoine que partout ailleurs. Quoi qu'il en soit, c'est là un point anatomique qu'il me semblait intéressant de vous signaler.

J'arrive maintenant, après vous avoir parlé de l'action topique, de l'action généralisée par voie sympathique, à vous entretenir de l'action diffusée. J'étudierai cette action, naturellement, suivant que les doses sont petites, moyennes ou toxiques.

Quant aux doses petites, qui généralement ne sont pas très offensives, on peut les étudier dans deux conditions : tantôt elles sont introduites à titre hygiénique, et tantôt à titre thérapeutique. Vous connaissez tous l'histoire des toxicophages ou des arsenicophages, qui a été si bien rapportée par Tschudi. Ce sont les habitants de la Styrie, de la Carniole et de la basse Autriche qui ont imaginé d'imiter la manière de faire des marchands de chevaux, et de prendre, pour acquérir une plus belle apparence et aussi pour se donner certaines qualités qui leur manquent, de manger des doses plus ou moins considérables d'arsenic ou plutôt d'a-

J'ai mis ces faits au rang des petites doses, parce que en général ils en prennent en effet de petites quantités 1, 2 centig. par jour. Ils augmentent du reste d'une manière progressive. Le tableau qui a été tracé par les différents observateurs qui nous ont légué l'histoire de ces hommes me paraît flatté. On nous les montre comme acquérant de la force, comme devenant d'une agilité remarquable, pouvant gravir des pentes rapides, alors qu'ils étaient essoufflés avant de prendre de l'arsenic, et on nous les monre, comme ils le disent eux-mêmes, devenant volatiles. Quant aux jeunes filles, si elles étaient pâles, elles deviennent des pommes d'api, de véritables boutons de rose; elles engraissent même. Et comme il n'y a pas, dit-on, de jolie peau sur les os, leur peau devient plus claire, plus transparente. Il y a pourtant une ombre à ce tableau : c'est que l'arsenic ne donne pas toujours d'aussi beaux résultats, et que quand ces hommes arrivent à prendre des doses assez considérables, il peut en résulter des inconvénients sérieux, tellement que Tschudy qui est le panégyriste le plus ardent de cette manière de faire, avoue qu'un certain nombre de sujets se rendent malades et arrivent au marasme. C'est, dit-il, qu'ils en ont pris mal à propos. Toujours est-il qu'il y en a un certain nombre qui dépérissent, et parmi eux il s'en trouve qui ont des paralysies arsenicales. Ce cas est évidemment rare, car en géneral ils ont le bon sens de ne pas atteindre des doses nocives. Mais enfin je tenais à vous dire qu'il ne serait pas indifférent de prendre tous les jours cinq ou dix centigrammes d'acide arsénieux, comme on prétend que cela peut se faire.

J'arrive aux usages thérapeutiques, et je parlerai d'abord des petites doses que nous administrons avec mesure, c'est-

à-dire 5 à 10 milligr., 1 à 2 centigr. tout au plus. Quand on emploie ces doses, d'abord on commence par ne pas remarquer grand'chose. On a bien une sensation d'appétit plus ouvert, et dans certains cas, de soif légère, mais nous ne parlons que des phénomènes diffusés. On ne voit donc d'abord pas grand'chose; mais à la longue, lorsque ces doses sont répétées, alors on aperçoit les effets, surtout dans les conditions morbides.

Vous savez qu'à l'état physiologique, l'économie a une telle élasticité qu'elle n'obéit pas aux modificateurs qu'on peut introduire dans son sein, mais qu'au contraire, quand il y a des phénomènes morbides plus ou moins intenses, on a une manifestation des plus évidentes des phénomènes morbides que les substances médicamenteuses peuvent déterminer. Quand vous avez affaire à des gens qui ont des maladies fébriles, comme les tuberculeux, on observe alors les phénomènes que je vais énumérer.

On a parlé d'un abaissement de température; il existe, il est notable; mais il ne se traduit pas par des chiffres bien élevés. Ce n'est pas ce que l'on voit quand on administre des substances telles que la quinine ou la digitale. Néanmoins il y a une petite diminution de température; les grandes n'existent que dans les cas où on a introduit des doses massives,ou dans les intoxications. Un demi-degré, un degré, voilà les diminutions dont on peut être témoinavec des doses modérées.

Il y a aussi une diminution du nombre des pulsations. Ceci se voit bien chez les phtisiques; il y a aussi une sédation du cœur; non pas seulement que le nombre de ses révolutions soit diminué, mais il y a aussi une diminution dans la violence avec laquelle il se contracte; on le voit diminuer l'intensité de ses contractions, de manière à ce

qu'elles arrivent au titre normal, c'est-à-dire que le choc de la pointe est moins violent. Ces faits sont indubitables aujourd'hui. Même dans les cas où il n'y a pas de fièvre, le cœur peut être ramené à un mode modéré, sous l'influence de l'arsenic. On voit aussi, lorsque les analyses sont bien faites, une diminution de l'urée coïncidant avec cet abaissement de la température et du nombre des pulsations.

On a même été jusqu'à dire qu'il y a en même temps une diminution d'acide carbonique, c'est-à-dire qu'il y aurait à la fois une diminution de l'urée, substance qui est le dernier terme de l'oxydation des matières azotées, et de l'acide carbonique, dernier terme de celle des matières ternaires. Par conséquent il y aurait diminution de combustion des matériaux combustibles, quels qu'ils soient.

En résumé, vous voyez quelle est l'importance de l'arsenic, surtout en admettant cette dernière particularité, qui est très importante. Car, si elle était démontrée, il serait évident qu'il y aurait un abaissement des combustions. Seulement, quand on ne voit diminuer que l'urée, tenez-vous en garde : à chaque instant on en conclut à la diminution des combustions, mais il se peut qu'il y ait accroissement dans la combustion des substances ternaires. Par conséquent on ne prouve pas, par cette diminution de l'urée, qu'il y ait un abaissement du chiffre total des combustions. Mais si nous avions aussi une diminution de l'acide carbonique, la preuve serait faite. Dans les conditions où la science se trouve placée aujourd'hui, nous pouvons dire qu'il y a un abaissement d'activité fonctionnelle dans tous les grands appareils et qu'il y a un ralentissement non seulement des combustions, mais aussi du mouvement de composition et de décomposition, par conséquent diminution de la fièvre. Lorsque les tuber-

culeux sont sous l'influence d'une fièvre entretenue par des lésions localisées et qu'on leur donne de l'arsenic, il y a diminution de la fièvre, et en même temps possibilité, pour eux, de se restaurer davantage, puisque leur dénutrition est moins active.

Pour revenir sur le chapitre des toxicophages, je vous dirai que je crois que les gens qui bénéficient de l'arsenic sont ceux qui ont une petite fièvre, comme les chlorotiques — *febris alba virginum* — chez qui il suffit d'arrêter la dénutrition excessive et les combustions exagérées. C'est justement ce que fait l'arsenic, quand il donne une apparence meilleure à des sujets qui sont dans les conditions que je suppose.

Cette opinion que je viens de vous exposer est celle que j'ai toujours défendue : c'est que l'arsenic est un agent qui produit une sédation dans tous les phénomènes d'hématose, dans les phénomènes de combustion respiratoire et dans tous les phénomènes d'excitation pathologique.

Ce n'est pas l'opinion qui a toujours été soutenue même dans notre école. Ainsi en 1865 l'opinion inverse a été exposée dans un article considérable sur l'asthme[1], et elle était fondée alors sur un très petit nombre d'expériences faites à l'étranger, où on avait vu diminuer l'acide carbonique sous l'influence de l'acide arsénieux; cette conviction avait passé dans l'esprit d'un certain nombre de personnes. On disait que l'acide arsénieux augmente le mouvement de dénutrition et de composition; qu'à la faveur de cette rénovation de beaucoup exagérée, le corps se refaisait; etc... Aujourd'hui personne n'admet plus cette manière de voir.

1. Germain Sée, *Nouveau Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*. Paris, 1865, article ASTHME, t. III, p. 583.

Maintenant, arrivons à des doses moyennes de 1, 2, 3 centigrammes. Ce sont des doses que l'on donne volontiers dans la fièvre intermittente. Ainsi, Boudin[1] et toute l'école qui a fait un usage plus ou moins large de l'arsenic, allait souvent, dans la fièvre intermittente, jusqu'à 5 centigrammes. Pour tout dire, je crois que c'était le seul procédé pour arriver à combattre la fièvre, la fièvre intermittente, bien entendu; car les autres fièvres, celle des tuberculeux par exemple, on peut les modérer avec des doses moindres. Mais quand il s'agit de ces grands accès de fièvre qu'engendre le miasme palustre, comme ceux qui étaient combattus par Boudin en Algérie, on n'arrive pas avec des doses faibles, mais avec des doses un peu toxiques, avec ce collapsus dont je vous ai parlé, et par conséquent avec des accidents plus ou moins voisins des accidents cholériformes. En effet, j'ai remarqué que moi, qui ne suis point de ceux qui donnent de fortes doses d'arsenic, je n'ai jamais eu qu'un seul succès : c'est dans un cas où on avait donné au malade une dose un peu trop forte, et le sujet était tombé dans un état d'abattement que je n'avais pas cherché, mais dont il profita.

Tenons-nous à des doses de 1,2,3 centigrammes. A part quelques symptômes d'intolérance qui se manifestent chez des sujets très délicats, très susceptibles, on observe encore les mêmes phénomènes que j'ai décrits tout à l'heure du côté du système circulatoire. En général ce sont des phénomènes d'apaisement, qui sont insuffisants quand il s'agit d'accès de fièvre proprement dits ; seulement il se joint habituellement dans ces cas-là un certain nombre de phénomènes qui n'apparaissent pas avec les doses petites. Ce sont des phénomènes d'élimination.

Ainsi pas beaucoup plus de symptômes du côté du tube

digestif, si ce n'est cette intolérance légère, pas de phénomènes généraux; mais lorsque les doses sont continuées, alors vous voyez apparaître des phénomènes du côté des émonctoires. Ces phénomènes existent, je me hâte de le dire, même avec des faibles doses, mais j'en parle ici, parce qu'ils sont alors plus accentués.

Ainsi, une quantité un peu considérable d'arsenic élève très souvent la diurèse aqueuse; il en résulte une véritable hydrodiurèse comme avec l'acétate de potasse. Dans un certain nombre de cas c'est l'inverse, c'est-à-dire que la quantité des urines est amoindrie; c'est de l'oligurie. Et ces cas-là, vous les prévoyez. Je vous en ai donné la formule :

Toutes les fois que le rein est en bon état, toutes les fois qu'il n'est pas congestionné et que vous injectez dans la circulation une substance qui est capable de l'exciter, il traduit cette excitation par un accroissement d'urines.

Lorsqu'il est préalablement congestionné, quand il y a une tension passive déjà considérable, si vous introduisez cette même substance qui tout à l'heure produisait la diurèse aqueuse, vous accroissez l'intensité de son hypérémie, qui n'était pour ainsi dire encore que sur la limite de la phlogose, et vous produisez une phlogose véritable; alors vous avez de l'oligurie et même de l'anurie dans un certain nombre de cas.

Retenez bien cela.

Du côté du foie il se passe quelque chose d'analogue; dans certains cas on a vu survenir après des sensations de malaise et de plénitude de la diarrhée bilieuse. C'est l'arsenic qui passe par le foie et qui va l'irriter.

Des phénomènes analogues existent aussi du côté des téguments : du côté de la peau vous voyez survenir des

éruptions plus ou moins marquées qui ont des physionomies très diverses : tantôt ce sont simplement des démangeaisons; d'autres fois de petits boutons, des vésicules. Puis, quand il s'agit d'une affection cutanée ancienne qu'on veut modifier par l'arsenic, on voit quelquefois survenir une coloration grisâtre sur laquelle a insisté M. Hardy, coloration qui semble être une pigmentation exagérée, et qui n'est que le résultat d'un dépôt de substance métallique, comme dans les empoisonnements par l'argent et le plomb. On voit même se produire quelquefois un ecthyma véritable.

Ce même phénomène qui se traduit à la peau par les lésions que je viens de dire se manifeste par quelque chose d'analogue du côté des paupières : de la rougeur, une sécrétion exagérée des glandes de Meïbomius. Il se fait même quelquefois de la rougeur dans l'œil. Comme toutes les fois qu'il y a un travail notable dans cette région il y a toujours une exhalation séreuse dans les mailles du tissu cellulaire, vous avez de l'œdème palpébral, qui est le compagnon de toutes les inflammations de la paupière et de l'œil. L'*œdema arsenicalis* n'est par conséquent qu'un cas particulier de cette règle générale.

Vous avez des phénomènes analogues du côté de la cavité buccale. On ne voit pas là des éruptions comme à la peau; elle se modifient du côté des muqueuses, en raison des modifications anatomiques que présentent ces parties. Vous avez des poussées subinflammatoires, des sécrétions exagérées, et sur un certain nombre de sujets vous voyez survenir de la salivation. Dans des cas où les doses étaient toxiques, on a vu une salivation tellement abondante, accompagnée d'un certain degré de gingivite, que ceux qui en ont été témoins ont cru avoir devant eux une stomatite mercurielle, d'autant plus

qu'elle était horriblement fétide. C'est là un fait que je signale à votre attention : nous sommes habitués à voir la stomatite mercurielle accompagnée d'une odeur tellement repoussante qu'on est obligé de se sauver pour ainsi dire d'auprès des sujets; mais on devrait se demander comment il se fait que cette odeur se produit. Elle ne tient ni à la propreté de la bouche, ni aux substances animales soumises à l'influence de la salive. Il faut qu'il y ait là quelque chose de particulier, probablement un composé dans lequel le métal prend sa part et qui est constitué par l'un des nombreux radicaux que nous rencontrons si souvent dans les combinaisons des substances organiques. Ce même phénomène se produit avec l'arsenic et aussi avec le plomb.

J'arrive aux effets des doses massives, toxiques. Eh bien, quand les doses sont massives, quand elles dépassent cinq centigrammes et y atteignent, je vous ai dit que dans le traitement de la fièvre intermittente on avait des accidents. Quand cette dose est dépassée, il peut apparaître des accidents graves. D'abord l'exagération de tous les phénomènes que vous connaissez maintenant comme appartenant à l'arsenic; puis vous voyez de plus survenir dans les membres des douleurs plus ou moins vives, des tremblements, des convulsions, des secousses convulsives et même quelquefois des raideurs tétaniformes. Du côté des centres nerveux, des phénomènes d'excitation, du délire. Un délire très intense qui dure non pas des heures, mais des jours, quasi des semaines, et qui compromet l'existence, en ce sens qu'il est en rapport avec l'altération profonde des centres nerveux les plus élevés, et qu'à la rigueur la mort peut s'ensuivre, comme elle suit une inflammation des enveloppes du cerveau. Il y a aussi des phénomènes inverses, phénomènes d'engourdissement muscu-

laire, d'insensibilité, de parésie, de véritable paralysie même. Et puis, à la place du délire de tout à l'heure, le coma. Quelquefois coma et délire alternatifs, et c'est au milieu de cet appareil symptomatique que la mort arrive. Je ne reviens pas sur les phénomènes réflexes, parce qu'ils existaient déjà avec les doses moyennes : outre ceux-là il y a ceux que je viens d'indiquer et qui appartiennent aux hautes doses en particulier.

Un mot sur les paralysies arsenicales. Là encore il y a quelque chose de très intéressant à vous dire. Et on peut affirmer aujourd'hui que l'histoire de l'arsenic présente un grand nombre de nouveautés, qui, si elles étaient bien connues, rendraient plus réservé dans l'interprétation des phénomènes soumis aux médecins légistes. Je dis donc qu'il y a des paralysies arsenicales; je vous en signalais le développement à l'occasion même de l'emploi hygiénique del'arsenic.

Ces faits sont relativement encore assez communs, cependant on ne les publie guère. Néanmoins, M. Hipp. Barella[1], médecin aux environs de Namur, a pu en réunir jusqu'à 29 cas, et ces faits ne sont connus que depuis le milieu du XVIIIe siècle. Cependant un certain nombre d'auteurs, et entre autres mon cher collègue M. Jaccoud, semblent mettre en doute l'existence de la paralysie arsenicale.

Eh bien, elle existe si bien, que je l'ai vue dans un cas d'empoisonnement arsenical volontaire. Une femme ayant des chagrins s'empoisonna avec la valeur d'une cuillerée à café bien pleine d'acide arsénieux, c'est-à-dire avec quelque chose comme 7 à 8 grammes. Elle eut les accidents les plus formidables, avec délire, et faillit à plusieurs reprises suc-

1. Barella, *de l'Emploi thérapeutique de l'arsenic*, nouvelle édition. Bruxelles, 1866.

comber. Je l'ai tirée..... elle s'est tirée d'affaire; je l'ai aidée et elle a fini par recouvrer une santé presque tolérable. Eh bien, elle a eu une paralysie des quatre membres, tout à fait semblable à une paralysie saturnine. Seulement, ultérieurement, à la place de cette espèce de flaccidité que présente la paralysie saturnine, il y a eu de la rétraction dans les fléchisseurs, qui, eux, n'étaient point paralysés; les extenseurs l'étaient exactement dans le même ordre que par le plomb. L'identité était telle, qu'un jour Duchenne (de Boulogne) étant venu visiter mon service, je lui signalai la malade, comme présentant un cas de paralysie saturnine très intéressant. Il se mit à l'examiner avec soin par l'électricité et revint à moi en me disant: « Oui, c'est un beau cas de paralysie saturnine! » Quand je lui dis que ce n'en était point, il fut fort surpris. Christison avait dit que la paralysie arsenicale était fort analogue à la paralysie saturnine; moi, j'ajoute que même, parfois, elle peut être identique avec elle.

Vous voyez que c'est là un phénomène intéressant en ce qu'il vous montre qu'il y a beaucoup de faits généraux dans la pathologie comme dans la thérapeutique, et que si certains muscles, certaines régions de muscles sont frappées par le plomb, ce n'est pas parce que c'est du plomb qui agit, mais parce qu'il y a une prédisposition dans ces muscles à être modifiés par tous les éléments étrangers qui viennent se fixer dans le système nerveux. Il y a des muscles prédestinés à ces paralysies. Et chose remarquable, sur laquelle j'ai appelé l'attention il y a vingt-cinq ans, ce sont toujours les muscles extenseurs qui sont frappés soit de convulsions, soit de paralysie; ils sont plus faciles à influencer. Les fléchisseurs, au contraire, résistent davantage; non seulement ils ne se paralysent pas facilement, mais ils ne se

convulsent pas très facilement non plus. Voyez ce qui se passe dans le tétanos, ce sont toujours les muscles extenseurs qui se contractent; et réfléchissez à ceci, c'est que l'anatomie et la physiologie vous apprennent que les extenseurs sont les plus faibles. Réfléchissez à ce qui se passe pendant l'évolution du nouvel être : son corps est ramassé et fléchi sur lui-même. Tous les muscles qui sont en jeu pendant la vie intra-utérine sont les plus forts, et n'obéissent pas de même aux agents toxiques; ils ne sont ni aussi facilement convulsivés, ni aussi facilement paralysés que les autres.

Un point très important de l'histoire des différents médicaments, qui touche à la thérapeutique et surtout à la médecine légale, c'est de savoir s'il y a accumulation d'arsenic dans l'organisme. Les uns disent oui; les autres disent non. Moi, je dis oui et non. C'est-à-dire que, suivant les conditions dans lesquelles se trouvera le sujet, il y aura accumulation de doses ou d'action, et que s'il est dans des conditions inverses, l'accumulation n'existera pas.

Quelles sont ces conditions? Quand le sujet est en bon état, qu'il a été surpris par l'intoxication dans de bonnes conditions de santé, que les reins sont sains, il n'y a pas d'accumulation. Et cela se comprend : la soupape est ouverte, le rein est apte à l'issue des matières étrangères, le filtre laisse passer à peu près toutes les substances qui lui sont livrées; si donc on n'introduit pas des doses massives capables de tuer tout d'un coup, il se peut qu'il n'y ait pas la moindre accumulation, et que, autant il entre de substance, autant il en sorte par les différents émonctoires.

Supposez le cas inverse : des reins qui ne fonctionnent pas bien; supposez un sujet qui a une néphrite interstitielle ou parenchymateuse, ou bien l'affection constituée par la

présence de matières amyloïdes; ce sujet va être livré au poison dont il ne pourra pas se débarrasser; il urine très peu et par conséquent il n'aura pas la faculté d'éliminer le poison. Voilà donc deux conditions inverses et dans lesquelles les phénomènes se passeront aussi d'une manière inverse.

Maintenant : accumulation? que signifie ce mot? On a distingué l'accumulation d'action et l'accumulation de doses. Je crois que c'est tout un. L'accumulation des doses, c'est celle de la matière dans les premières voies. Citons par exemple des pilules de strychnine qui ne se dissolvent pas, et qui un beau jour, se mettant à se dissoudre toutes à la fois, produisent des accidents plus ou moins graves. Accumulation d'action, voilà ce que cela signifie : le médicament passe dans les parenchymes et s'y accumule, la quantité reprise par le travail d'absorption et d'élimination n'est pas en rapport avec la quantité de substance importée; il y a accumulation dans les éléments histologiques. Vous voyez que c'est toujours une accumulation de doses.

Quelle est la durée de l'élimination de l'arsenic? c'est là aussi un point des plus importants. Il est clair que cette durée peut être indéfinie, si l'administration est continue. Mais, bien entendu, nous supposons qu'il s'agit de la durée de l'élimination, après qu'on a cessé l'administration des doses, ou bien lorsqu'il n'y a eu que l'administration d'une seule dose massive. Il y a de très grandes divergences entre les différents observateurs; les uns croient à une rapidité trop grande de l'élimination et pensent que tout l'arsenic est éliminé au bout de 15 ou 18 jours. Il y en a d'autres qui pensent qu'il ne faut pas moins d'un mois : Chatin, L. Orfila. Moi je vais au delà : et dans le cas dont je vous parle, où la malade avait probablement pris 8 grammes d'acide arsénieux,

l'empoisonnement eut lieu le 25 septembre 1864, la femme est entrée dans mon service le 23 octobre suivant, le 27 je fis faire une analyse qui dénotait une grande quantité d'arsenic dans les urines; par conséquent, vous voyez, il y avait 32 jours depuis l'empoisonnement. Une autre analyse a été faite 13 jours après, on en trouva encore. Par conséquent je puis dire que pendant quarante-cinq jours il y eut élimination d'arsenic par les urines. Cependant le 10 novembre une nouvelle analyse est faite qui ne révèle pas trace d'arsenic. Je donne alors de l'iodure de potassium, me souvenant des expériences de Natalis Guillot et de M. Melsens, le 15 ou 16 novembre. Le 19 je fais une analyse, et une quantité considérable d'arsenic se trouve dans l'urine. Il avait suffi pour cela de doses très modérées d'iodure de potassium.

Mais cette femme avait eu des accidents du côté des centres nerveux encéphaliques, un délire qui alternait avec de l'abattement, et j'avais dû lui appliquer des compresses froides après l'avoir fait raser. Ses cheveux ont repoussé, et j'ai pensé, au bout d'un certain nombre de mois, qu'il serait curieux que ses cheveux renfermassent de l'arsenic. L'analyse de cheveux, 8 mois après l'empoisonnement, a donné une quantité d'arsenic encore considérable. Et ceci a une importance majeure en médecine légale, parce que les cheveux ne se détruisent pas. Vous n'avez qu'à voir la chevelure des momies et vous verrez combien elle se conserve, de sorte qu'au bout d'un siècle on retrouverait encore l'arsenic dans les cheveux de quelqu'un qui aurait été empoisonné par des doses un peu considérables.

VINGT-TROISIÈME LEÇON

Arsenic (suite).

Son trajet dans l'organisme, rôle du foie, plasma, éléments histologiques. topographie de l'arsenic dans les empoisonnements, de la mort par l'arsenic.

MESSIEURS,

Maintenant que nous avons vu entrer l'arsenic par les différentes voies, que nous l'avons vu sortir plus ou moins modifié, il reste à savoir quelles sont les étapes qu'il a parcourues, quel est l'itinéraire qu'il a suivi, lorsqu'il a pénétré dans l'intérieur de l'organisme. Essayons donc de suivre pas à pas la marche de l'arsenic introduit par les voies digestives, puisque c'est là le cas le plus ordinaire.

Eh bien, l'arsenic est d'abord pris par tous les vaisseaux, de toutes sortes, qui appartiennent au tube digestif. Il est pris par les lymphatiques, par le système veineux portal et il se trouve naturellement dans l'appareil vasculaire antéhépatique ou cishépatique par rapport au système digestif : et en particulier il est entraîné par les divisions de la veine porte. Il rencontre sur son passage le foie, énorme ganglion qui joue, à mon avis, relativement aux poisons introduits dans le tube digestif, un rôle comparable à celui des ganglions lymphatiques placés sur le trajet des poisons introduits par une autre voie. Vous savez ce que Ricord a appris relativement aux bubons successifs qui se produisent dans le voisinage de l'accident primitif. Ces bubons arrêtent le pus virulent au passage, et il arrive même que si on vient à les ouvrir, à les cautériser, il se peut qu'il n'y ait pas d'intoxication ultérieure; le poison viru-

lent a été arrêté dans ces premiers appareils lymphatiques. Vous avez peut-être présents à la mémoire les travaux récents de M. Colin (d'Alfort), qui a fait voir que les ganglions placés sur le trajet de l'accident primitif du charbon arrêtent le virus charbonneux une, deux, trois fois, et sont chaque fois un obstacle nouveau opposé à son introduction dans l'économie tout entière. Eh bien, à mon avis, le foie joue un rôle comparable à ces ganglions, vis-à-vis des substances toxiques confiées au tube digestif, ou qui y sont introduites accidentellement et d'une manière criminelle.

Nous verrons tout à l'heure comment le foie peut effectuer cet arrêt, dans quelle partie de la glande se trouve arrêté l'arsenic, comme d'autres poisons. Mais pour le moment je ne fais que vous indiquer ce rôle du foie et cette étape particulière placée sur le passage du poison.

L'arsenic circule ensuite dans le système vasculaire, dans la grande circulation. Là, comment se comporte-t-il? Nous rencontrons ici ce grand fait général sur lequel j'insiste toujours, c'est que l'arsenic, comme les autres substances étrangères à l'économie, est d'abord incarcéré dans le plasma, dans l'albumine et qu'il ne joue qu'un rôle excessivement minime en circulation dans le sang. Cependant je vous ai fait quelques réserves et je vous ai montré que, lorsque la quantité de principe nocif était très considérable et qu'elle dépassait la proportion neutralisable par le plasma, il était en partie libre, exactement comme les acides en excès dans un sel jouent le rôle d'acides libres. Quelque chose d'analogue se passe relativement à ces combinaisons plus ou moins instables de principes nocifs avec l'albumine. Je vous ai montré que la cantharidine entrée dans la sérosité d'un vésicatoire pouvait agir à titre de

vésicant sur une portion de la peau du même sujet et même sur la peau d'un autre; mais c'est à la condition que la quantité de cette cantharidine soit énorme. Eh bien, pareil phénomène se passe dans la circulation quand la quantité de principe actif est très considérable. Il peut produire des effets nocifs dans l'intérieur même du système circulatoire. Et pour ce qui est de l'arsenic, on admet que dans la circulation il peut contracter avec l'hémoglobine une combinaison analogue à celles d'autres principes nocifs, et que cette action sur les globules peut se traduire par des phénomènes de sédation, de diminution de l'hématose. Il en résulte donc des phénomènes d'amoindrissement dans le travail que les globules sont chargés d'exécuter. Et quant à la manière de comprendre l'action de l'arsenic, on peut dire qu'elle est comparable à celle qu'il exerce sur les organites jouant le rôle de ferment. Les globules sont tout à fait comparables à ces *protocóccus* et ils subissent des influences analogues de la part des substances toxiques; aussi l'arsenic agit-il des manière à les empêcher de fonctionner.

Mais il y a une troisième étape; l'arsenic sort des vaisseaux avec le plasma et va ensuite pénétrer dans les éléments histologiques pour y jouer un rôle nouveau. Quel est ce rôle? Autrefois on se contentait, en parlant au nom de l'analyse chimique (et cela date surtout des belles expériences d'Orfila), de dire que l'arsenic s'emmagasinait dans un certain nombre d'organes et en particulier dans le foie. Il faut même dire que c'est le foie seul qui pendant un certain nombre d'années a attiré l'attention. On appelait cela un emmagasinement, une condensation.

La question est de savoir comment l'arsenic s'emmagasine

dans le foie, comment il se fait que cette glande en renferme en général une proportion considérable, alors qu'il y en a peu ailleurs.

On ne s'est pas demandé s'il y avait des cavités dans lesquelles venait ainsi se condenser la substance nocive; on ne s'est pas demandé si c'était dans le système vasculaire, dans les lymphatiques ou dans les cellules parenchymateuses. Il est très probable que l'arsenic, comme les autres poisons, s'emmagasine dans les plexus lymphatiques du foie et aussi dans les éléments cellulaires, qui constituent les cellules sécrétantes, celles qui prennent au sang certains matériaux pour les restituer, mais dans lesquelles ces matériaux demeurent accumulés pendant un certain temps. C'est-à-dire que ce n'est pas tout simplement un appareil dans lequel passe le sang, qui ensuite déverse une sérosité plus ou moins chargée des principes qui doivent être éliminés; non: ce sont des appareils cellulaires composés de cellules volumineuses et dans l'intérieur desquelles viennent se rendre et demeurer, un temps plus ou moins long, les principes qui doivent ultérieurement constituer la bile.

Lorsque vous examinez des cellules hépatiques dans un foie normal, et à plus forte raison quand il y a eu quelque obstacle à la circulation, vous voyez ces cellules plus ou moins gonflées par des matériaux biliaires, c'est-à-dire par le pigment biliaire. Eh bien, c'est par une déhiscence, irrégulière à la vérité, que ces produits, qui ont été accumulés dans l'intérieur des cellules parenchymateuses pendant un temps plus ou moins long, sont versés dans les canalicules biliaires pour être transmis aux canaux plus volumineux et de là dans la vésicule et dans l'intestin lui-même.

Je vous dis tout cela pour vous faire comprendre comment

il se fait que les poisons qui arrivent dans le foie y séjournent plus longtemps que lorsqu'ils arrivent dans d'autres appareils sécréteurs et en particulier dans le rein. Dans le rein ils ne font que passer; dans le foie ils séjournent en vertu de ce principe qui veut que ce soit par une sorte de déhiscence qu'ils soient déversés dans les canaux excréteurs.

Eh bien, maintenant, vous comprenez comment il se fait que la quantité de principe nocif soit si considérable dans la glande hépatique.

Comment cela se fait-il? On peut supposer qu'il pénètre tout simplement dans la substance intercellulaire à peu près à la manière de l'iode dans l'amidon. Car vous savez que l'iodure d'amidon n'est pas une combinaison : l'iode s'infiltre dans les interstices, et lorsqu'il est réduit en couches minces, il paraît bleu. Est-ce cela, ou est-ce une véritable combinaison avec la substance des éléments histologiques? Il n'est pas douteux que ce ne soit une véritable combinaison, attendu que dans les cheveux, où je vous ai montré l'arsenic, il n'y a point d'interstices, mais simplement des cônes emboîtés les uns dans les autres; par conséquent il faut bien que l'arsenic ait pris place dans les éléments mêmes de ce tissu. Mais, en 1865[1], j'ai montré que l'arsenic prenant place dans les tissus probablement se substitue au phosphore, et je disais que là où le phosphore prédomine, l'arsenic doit prédominer lorsqu'il a été introduit par une cause quelconque. J'appliquais à l'introduction de l'arsenic dans les éléments histologiques la grande loi qui a été promulguée par M. Dumas, celle de la *substitution* ; c'est-à-dire cette loi en vertu de laquelle on voit un corps

1. Gubler, *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, article ALBUMINURIE. Paris, 1865.

simple, appartenant à une famille naturelle, prendre la place de son homologue dans cette même famille, de même qu'on voit un métal prendre la place de l'hydrogène dans les composés organiques. Je disais donc : l'arsenic se substitue, et s'il se substitue il doit se rencontrer en plus grande abondance dans les tissus qui renferment naturellement du phosphore. Eh bien, cette vue, que j'avais fondée tout simplement sur la considération de faits d'ordre chimique, s'est vérifiée. Dans ces derniers temps, des expériences très bien faites dans cette Faculté ont démontré qu'en effet l'arsenic prend place surtout dans le système nerveux. Or le système nerveux se distingue de tous les autres par la présence d'une quantité considérable de phosphore. Vous savez que tous les chimistes en ont montré dans tout le système, à part les parois des cellules.

Ce que Liebreich a appelé du *protagon* est encore une substance phosphorée qui lui paraissait le principe immédiat le plus essentiel des centres nerveux. Il a été devancé par Gobley et par d'autres analystes, qui ont trouvé la lécithine, car le protagon n'est pas autre chose que cela. Toutes ces substances sont phosphorées. Par conséquent vous voyez que j'avais raison, et que l'expérience a démontré que mon induction était légitime. Alors vous comprenez comment il se fait que l'arsenic doive être cherché aujourd'hui dans le système nerveux, aussi bien que dans le foie, puisque c'est là qu'il se rencontre en plus grande quantité, quand l'empoisonnement a été chronique, ou s'est fait par des doses massives qui ont traversé l'économie pendant un certain temps.

Mais, il y a un autre fait plus général. L'arsenic ne reste pas seulement en circulation dans le sang et dans le sys-

tème lymphatique; il ne prend pas seulement place dans les éléments sécréteurs, et ne va pas uniquement dans les tissus prendre la place du phosphore, partout où il y a des phosphates. Et ceci, c'est encore une manière de voir qui repose sur une base expérimentale. Partout où il y a des phosphates, il peut y avoir des arséniates. Or les phosphates se trouvent à peu près partout, il y en a dans toutes les humeurs de l'économie, il n'est pas de sérosité dans laquelle vous ne rencontriez du phosphate de soude, de magnésie, de chaux, comme dans le sérum. Il y a, disent quelques expérimentateurs, de l'acide phosphoglycérique en circulation combiné avec la chaux dans les organismes vivants.

Ainsi le phosphore est partout, il est immobilisé dans les tissus et il est en circulation dans le sang lui-même, mais il y a un appareil dans lequel le phosphore est encore plus abondant : c'est le système osseux. Vous savez qu'il est constitué par du phosphate tribasique de chaux, ainsi que par d'autres phosphates en plus petite proportion. L'arsenic, va prendre la place du phosphore dans ces combinaisons, et en voici la preuve : Un jour que je causais de cette loi des substitutions appliquée à l'organisme avec mon savant ami M. Paul Thénard, il me dit : « Je vous ai devancé; il y a plusieurs années j'ai fait les expériences que voici : j'ai ajouté à la nourriture de jeunes animaux qui n'étaient plus allaités, mais qui étaient en train de se développer, une proportion considérable d'arséniate tribasique de chaux, afin de voir ce que deviendrait leur système osseux. Je les ai soumis à cette alimentation quelque peu falsifiée, puis je les ai sacrifiés. » Or, M. Thénard a trouvé que dans les couches osseuses nouvelles le phosphate tribasique de chaux était remplacé par l'arséniate tribasique. Peut-

on trouver une plus éclatante confirmation de cette loi des substitutions appliquée aux organismes vivants? Et alors vous comprenez comment l'arsenic peut rester si longtemps dans l'organisme, puisqu'il va constituer des corpuscules osseux et puisqu'il peut faire partie de la trame organique pendant un temps très long. Or la destruction des éléments est plus ou moins lente assurément, plus ou moins rapide, mais elle se fait attendre assez, du moins pour certains organes; les cheveux par exemple, chez les femmes surtout. Par conséquent vous voyez comment à ces différents titres, l'arsenic peut rester pendant un très long temps dans l'intérieur de l'économie.

Quels sont maintenant, de même que je vous parlais des effets de l'arsenic sur le foie, sur les globules, ses effets lorsqu'il a pénétré dans les éléments histologiques?

Il faut distinguer deux cas : lorsque l'arsenic pénètre lentement, en petites proportions, il détermine tout simplement des phénomènes de modification dans le jeu des organes, un ralentissement dans la nutrition, quelque chose de comparable à ce que vous voyez dans le système sanguin lui-même, où nous voyons que les éléments histologiques fonctionnent d'une manière moins énergique. Il semble, quand on considère ce qui se passe chez les sujets intoxiqués, qu'ils s'agisse tout simplement d'un ralentissement fonctionnel qui est en rapport avec celui du tourbillon nutritif. C'est par là qu'on explique ce qui se passe chez les gens qui mangent de l'arsenic, et comment se fait d'une part la diminution du mouvement fébrile, d'autre part la restauration des tissus.

Mais quand l'envahissement des tissus se fait d'une manière plus rapide, instantanée, par des doses massives, le phénomène change d'aspect : ce n'est plus simplement une modification et dans la fonction des organes, et dans leur nutrition; ce

sont alors des phénomènes véritablement toxiques relativement aux éléments histologiques; c'est-à-dire que non seulement il y a une modification dans la rapidité ou la lenteur de leur évolution, mais qu'il y a des désordres complets, et les éléments histologiques subissent dans leur nutrition un véritable arrêt, ou au moins une diminution telle, qu'il en résulte une entrave considérable apportée à toutes les grandes fonctions. Et lorsque la quantité d'arsenic est très considérable, les éléments histologiques sont réduits à l'impuissance; ils arrivent même à ne plus se nourrir, et il en résulte des phénomènes comparables à ceux que vous voyez lorsque vous déterminez une escarre à la peau.

Or, lorsque vous les aurez fait périr, qu'arrivera-t-il? il arrivera des phénomènes d'altération consécutive, de nécrobiose, exactement comme s'ils avaient péri de mort spontanée (exemple une tumeur qui se sphacèle); et alors que va-t-il se produire aux dépens de la matière albuminoïde de ces tissus qui ont été frappés de mort? Il se produira une matière grasse, qui est la fin de tous les éléments histologiques, et qui se produit aussi dans les cadavres; c'est le gras du cadavre. . se produit donc dans les organes de la stéatose, c'est-à-dire une transformation graisseuse qu'il ne faut pas confondre avec la formation du tissu adipeux. C'est une transformation graisseuse des parois cellulaires et des éléments histologiques en général. Cette stéatose se produit donc, d'après ce que je viens de vous dire, dans un certain nombre de cas d'empoisonnement; seulement je vous ai fait voir que lorsque la quantité de poison est peu considérable les phénomènes généraux n'ont pas la gravité que nous leur attribuons ici.

C'est donc un phénomène aléatoire; il peut exister ou il peut

manquer, alors même que l'intoxication a été poussée jusqu'à la mort; et il y a des cas dans lesquels après l'empoisonnement suivi de mort, on n'a pas trouvé de stéatose viscérale.

Remarquez que dans certains cas où l'on a signalé un certain degré de stéatose dans le foie — car c'est là qu'on la recherche la plupart du temps, c'est là qu'elle est le plus marquée — il faut mettre un grand point d'interrogation sur la signification de ces faits. Tous les auteurs se sont-ils mis à l'abri de cette cause d'erreur qui trompe tant de personnes: la connaissance de l'état normal? Eh bien non! La plupart de ceux qui examinent ainsi des organes *post mortem*? ne manquent jamais de mettre sur le compte du poison les particularités quelconques qu'ils viennent de rencontrer.

C'est ce qui est arrivé pour la maladie d'Addison. Addison même s'est dit: Il y a une affection générale caractérisée par des troubles digestifs, de la faiblesse, de la cachexie et une coloration que j'appelle peau bronzée; je trouve les capsules surrénales malades correspondant à ce syndrome. Voici les effets, voilà la cause! On a été plus loin et on a dit qu'il ne pouvait pas y avoir de peau bronzée sans lésions des capsules; et alors il est arrivé une énorme quantité de cas confirmatifs. Eh bien, dans un de ces cas j'ai dit: « Mais ces capsules que vous montrez sont saines, on les trouve ainsi chez tous les sujets qui ont dépassé l'âge de vingt ans, et par conséquent cela ne signifie rien. » Or, l'homme très distingué qui avait recueilli cette observation n'avait jamais eu l'idée de regarder une capsule saine. Il existe une observation publiée dans laquelle on dit : « La capsule n'était pas bien malade, mais au microscope nous y avons trouvé une énorme proportion de graisse. » Mais c'est toujours comme cela! tellement qu'avec ces capsules on peut tou-

jours faire une sorte d'émulsion comparable à du lait.

Eh bien, les cas dans lesquels on a cru trouver une lésion pathologique du foie, alors qu'on rencontrait les cellules parenchymateuses renfermant une proportion assez considérable de matière grasse, étaient très souvent des cas absolument normaux.

Il y a eu un travail fait sur la stéatose du foie chez les femmes grosses ou chez les femmes en couches; on a été obligé de reconnaître plus tard que c'était l'état normal : et si vous voulez sacrifier des animaux en pleine digestion, vous leur trouverez toujours un foie gras. Par conséquent, si vous les avez empoisonnés par n'importe quoi, il se peut qu'en les sacrifiant vous trouviez dans leur foie des cellules hépatiques chargées de graisse.

Donc, quand le foie seul est gras, il ne faut pas y attacher d'importance. Non seulement la stéatose est aléatoire dans l'empoisonnement arsenical, mais c'est un phénomène banal dans les empoisonnements; non seulement elle ne se trouve pas toujours dans les empoisonnements mortels causés par l'arsenic, mais on la rencontre dans ceux causés par d'autres poisons. Il y a longtemps que l'on connaît la stéatose phosporée; c'est par là que son histoire a commencé; puis on est venu ensuite à démontrer la stéatose arsenicale, mercurielle, etc. Tous ces faits sont vrais, mais avec la réserve que je fais. Il y a quelque chose de mieux, c'est que la stéatose viscérale peut se rencontrer à un haut degré avec des poisons bien différents de ceux-ci : dans des empoisonnements par l'acide sulfurique ou par l'ammoniaque. Corps fortement électro-négatifs, corps électro-positifs, tout cela donne lieu à la stéatose. Et notez que ces faits ne sont plus isolés : j'en ai vu deux. J'ai vu un cas d'empoisonnement

par l'acide sulfurique et un cas par l'ammoniaque, tous deux suivis de mort et dans lesquels il y avait une stéatose viscérale comme dans un empoisonnement phosphoré. Ainsi vous voyez qu'il faut changer un peu l'interprétation de ce phénomène: stéatose.

J'avais pensé que la stéatose phosphorée pouvait résulter de ce que, sous l'influence d'une dénutrition, d'une transformation régressive, il y avait insuffisance de combustion et que la graisse restait en proportion exagérée dans les tissus. Il n'est point besoin d'invoquer quelque chose de si spécial, et il faut dire que la stéatose est le résultat de la mort déterminée dans les éléments histologiques par un poison, quel qu'il soit: quand une quantité énorme de substance nocive, capable d'entraver la fonction ou de la supprimer, est arrivée dans les parenchymes, il y a des cellules qui sont tuées, et ces cellules subissent la transformation régressive, et par conséquent aussi la dégénérescence graisseuse. Voilà comment il faut comprendre ce phénomène.

Maintenant, cherchons quelle est la topographie de l'arsenic chez les sujets qui ont été empoisonnés. Il faut distinguer plusieurs cas :

Si le poison a été administré récemment, naturellement il faut le chercher dans les organes digestifs, et là vous le trouverez à plusieurs états. Comme l'acide arsénieux qui est le plus souvent employé est peu soluble, il y en a dans les liquides de l'intestin. Il y en a une autre portion qui adhère à la surface des villosités, des plis de l'intestin, ou bien qui est plus ou moins incrustée dans la membrane muqueuse. Puis il y en a une certaine proportion, surtout après quelque temps, qui est imbibée dans les tissus de l'intestin et dans les organes voisins. C'est une imbibition pure-

ment physique. Lorsqu'il y a eu administration du poison quelque temps avant la mort, ce poison a circulé d'abord dans la portion antéhépatique du système vasculaire, puis il arrive dans le foie, où il s'accumule pour deux raisons : la première, c'est qu'il y est porté directement ; la seconde, c'est qu'après s'être diffusé, il y revient, puisque le foie est un organe d'élimination pour l'arsenic et pour les métaux.

M. Laborde, a publié des notes intéressantes sur l'empoisonnement par l'arsenic; il a vu que, sous son influence, la sécrétion biliaire était exagérée au moment où l'arsenic vient d'entrer dans le foie. Mais quand il s'est diffusé, quand il a pris place dans les tissus, c'est encore par le foie qu'il s'élimine en partie. C'est donc là que vous aurez chance de le trouver en plus grande quantité.

Mais lorsque les accidents se sont prolongés, que la quantité d'arsenic a été considérable, je vous disais qu'il faut aussi le chercher dans les tissus, et non seulement dans ceux qui sont baignés par le sang, non seulement dans le système nerveux, mais encore, et surtout quand la date de l'empoisonnement est éloignée, dans les organes caducs, dans les cheveux. Je ne doute pas qu'il ne dût se trouver dans les ongles, qui sont une voie d'élimination pour les métaux.

Ainsi, j'ai signalé une coloration brune des ongles chez les sujets bien portants qui prennent des bains sulfureux. Cela veut dire que dans les ongles il y a une certaine proportion de fer dans l'état normal. C'est pour la même raison, même quand vous avez fait prendre un grand nombre de bains sulfureux à des saturnins, que vous voyez encore un dernier bain colorer la lunule de l'ongle, parce qu'elle est imprégnée de plomb.

Je disais que c'est dans la trame organique qu'il faut

chercher l'arsenic, surtout dans les éléments du système nerveux ; mais il faudrait aussi le chercher dans le système osseux, puisque là aussi il y a tout un appareil dans lequel l'arséniate de chaux peut prendre la place du phosphate de chaux. C'est donc dans les cheveux et dans les os que, sur un cadavre mort depuis longtemps, vous aurez à chercher l'arsenic, à la condition toutefois que l'intoxication ait eu lieu par des doses massives. Des doses moyennes, qui ne sont administrées que pendant un court espace de temps, peuvent produire les plus graves désordres fonctionnels, peuvent déterminer la mort sans laisser de traces persistantes, parce que jamais, à un moment donné, il n'y aura un excès suffisant d'arsenic, pour qu'il vienne ainsi se constituer à l'état de partie intégrante des éléments histologiques. Le foie et les autres émonctoires auront toujours eu le temps d'éliminer le poison, si bien que vous ne pourrez plus le retrouver.

Ceci nous permet maintenant d'arriver à comprendre comment se produit la mort sous l'influence de l'arsenic. Il faut bien distinguer, et si vous ne distinguez pas vous ne comprendrez rien aux faits qui s'offriront à vous : vous pourrez non seulement vous tromper, mais tromper aussi les pouvoirs publics qui auront recours à vous. Il faut distinguer trois cas principaux :

Tantôt il a été introduit une quantité énorme d'arsenic à la fois ; c'est l'empoisonnement par des mains maladroites, inexpérimentées, qui entrent seulement dans la carrière, et donnent à ceux dont ils veulent se débarrasser, des doses effroyables. Il arrive deux choses :

Ou bien, malgré tout, le sujet s'en tire, comme la femme dont je vous ai parlé ; ou bien il succombe.

S'il succombe, il peut se faire que ce soit avec des acci-

dents cholériformes purement et simplement, exactement comme si on avait introduit dans le tube digestif un caustique quelconque, c'est-à-dire qu'il y ait non seulement les phénomènes d'irritation locale, mais ce syndrome de phénomènes réflexes et sympathiques qui caractérise l'état cholériforme; l'individu peut être foudroyé; mais il peut aussi mourir par ces phénomènes locaux et les phénomènes réflexes auxquels ils donnent lieu.

Également aussi il peut mourir par toute cette série de phénomènes diffusés, dont je vous ai montré l'exagération sous l'influence des doses massives.

Voilà pour le premier cas : doses massives. Quant aux deux autres modes, je vous en parlerai dans la prochaine leçon.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON

Arsenic (suite).

Albuminurie, son interprétation. De la mort par l'arsenic (suite), importance de la différence des doses, des modes d'empoisonnement par l'arsenic.

MESSIEURS,

Avant d'aller plus loin et de vous parler de deux autres modes de mort par l'arsenic, je veux vous parler d'un symptôme qui a été mal interprété, l'albuminurie.

Il y a dans un certain nombre de cas de l'albuminurie qui a été mise sur le compte du passage de l'arsenic au travers des glandes rénales. C'est là une interprétation vicieuse qui a été appliquée aussi à l'empoisonnement par le plomb, par le mercure, et qui est aussi critiquable dans ces deux cas que je viens de rappeler, que dans celui de l'arsenic. Et la preuve que ce n'est pas le passage du plomb ou du mercure qui est la cause la plus habituelle et vraiment digne de fixer notre attention, c'est que, dans un grand nombre de cas où le poison est en quantité considérable et où il a été ingéré d'une manière rapide, il n'y a point d'albuminurie. L'albuminurie survient lorsqu'il est arrivé de la cachexie. C'est ce qu'on rencontre ordinairement dans l'empoisonnement saturnin. Vous voyez des gens qui ont été à la fabrique de Clichy, ils arrivent avec les accidents saturnins les plus graves, mais vous ne voyez pas trace d'albumine dans leur urine. Mais s'ils ont fini par acquérir cet état général qu'on appelle cachexie, et qui sera ici la cachexie saturnine, ils auront de l'albumine dans les urines et ils en auront encore, alors qu'ils se seront débarrassés de leur poison.

Une autre preuve est ce fait, qui a été indiqué d'abord par Owerbeck, dans les empoisonnements par le mercure. L'albuminurie existe d'abord, puis disparaît, elle se reproduit à un certain moment sous l'influence de la cachexie. A une certaine époque de la maladie, Owerbeck administre de l'iodure de potassium pour débarrasser l'économie du poison, il reparaît dans les urines, et, à ce moment, il n'y a plus d'albumine. J'ai vu le même fait se produire dans le cas dont j'ai plusieurs fois parlé: de l'albuminurie existait, elle disparaît au moment où je fais rentrer une quantité considérable d'arsenic dans la circulation. Par conséquent il faut voir dans l'albuminurie qui accompagne les empoisonnements autre chose qu'un fait de sortie, c'est-à-dire une irritation qui serait exagérée. Il faut y voir l'expression d'un état général, d'une dyscrasie qui se traduit par de l'albuminurie suivant le mode que j'ai exposé souvent.

Les genres de mort par l'arsenic nous ont arrêté un instant dans la dernière séance, mais je ne vous ai pas expliqué la manière dont on meurt dans l'arsenicisme par doses variées. J'y arrive.

Quand ce sont des doses médiocres, petites, suffisantes toutefois pour produire certains effets, alors ce sont des désordres beaucoup plus obscurs, qui presque tous se passent du côté du tube digestif, mais qui n'en produisent pas moins les effets les plus funestes, et finalement la mort, lorsqu'elles sont suffisamment répétées.

Le premier mode d'empoisonnement répond à ce que j'ai appelé l'empoisonnement par des mains inhabiles, maladroites. Ce second s'observera à la suite d'un empoisonnement qui aurait lieu par des doses assez fortes, et répétées d'une manière soutenue..

Mais il peut se montrer également à la suite de l'introduction thérapeutique de doses d'arsenic assez élevées, et il est important que vous sachiez la possibilité de ce phénomène.

Il y a une troisième intoxication sur laquelle il faut que nous nous arrêtions un instant. C'est celle qui est exécutée par des mains habiles et qui se produit à l'aide de doses petites. Doses petites? il faut nous entendre. Il n'y a pas de doses absolument petites, ni absolument fortes, puisque je vous ai montré qu'elles sont variables suivant l'état où se trouve l'économie. Supposez par exemple que ce soit 2, 3, 4, même jusqu'à 5 centigr. par jour. Je dis que ce procédé a des avantages incalculables pour le criminel, qui le met à exécution, et vous allez les voir. D'abord, avec ces doses petites relativement, les symptômes sont nécessairement atténués; vous n'assistez jamais à ces grands orages que produisent les doses massives. D'accidents cholériformes, il n'en est pas question; vous voyez simplement quelques troubles du côté des organes digestifs, de la nausée, des vomissements, de la perte d'appétit, puis de la diarrhée. En somme, ce sont des phénomènes qui se montrent dans une foule d'affections spontanées ou qui sont produites par des causes tout à fait différentes d'un empoisonnement. Dyspepsie, diarrhée? le froid, le chaud, l'humide, les indigestions produisent ces accidents. Donc vous avez des accidents qui d'une part sont atténués, et qui d'autre part n'ont pas une signification bien évidente, n'attirent pas le regard, ne font pas songer. Cela se prolonge, et peu à peu les fonctions digestives deviennent plus difficiles, la diarrhée semble se perpétuer. Mais on met fin à tout cela : de temps en temps on suspend le médicament, on ne coupe pas le fil du premier coup, et alors les accidents cèdent. Il y a une sorte de recou-

·e plus ou moins longtemps; cependant on voit
·u des phénomènes de délabrement de la
·nution générale des forces de l'écono-
le monde parle d'anémie, on en
ent on voit quelqu'un qui souffre
qui a quelques phénomènes nerveux,
ut, car rien n'est plus fréquent que de voir
...ènes nerveux accompagner l'anémie.

...ici une autre série d'avantages : c'est que le poison est toujours en petite quantité, naturellement ; que par conséquent il est difficile d'en offrir à ceux qui sont un peu exigeants, une quantité considérable, lorsque la mort vient à se produire, et que même quand il ne se serait pas éliminé la difficulté existerait. Mais quand de plus on a eu soin de mettre des intermissions, l'élimination a eu le temps de se produire, par conséquent le corps du délit manque en partie, et puis ce corps du délit n'existe pas partout, comme on a l'habitude de croire que cela doit être ; on s'imagine toujours que dans ces empoisonnements il doit y avoir du poison à peu près dans tout l'organisme. Dans les conditions que je viens de spécifier il n'en est pas ainsi ; non seulement le poison s'est éliminé, mais le peu qui reste ne se trouve pas partout, quelquefois il n'a pas franchi le foie. Il s'y confine, et à l'examen il n'y a pas de principe nocif dans les éléments des tissus où habituellement on en retrouve. Par conséquent, lorsque l'on vient à faire l'autopsie juridique, on ne peut en démontrer ni dans les os, ni dans le cerveau, ni dans les cheveux. A plus forte raison, dans ces conditions, n'y a-t-il pas de phénomènes graves ni de troubles fonctionnels qui sont d'ailleurs sans lésions : il n'y a pas de paralysie avant que la victime ne succombe, et quand elle a succombé on ne trouve pas de

stéatose. Le stéatose peut manquer même quand les doses ont été excessives, mais elle ne peut exister que dans ce cas.

Vous voyez quels obstacles sont alors accumulés sous les pas des médecins légistes et combien il leur est difficile d'arriver à la démonstration de l'empoisonnement. Ils ne peuvent pas faire voir un syndrome tout à fait significatif, ils ne peuvent pas montrer que l'arsenic existe dans le cerveau, ils ne peuvent pas produire de quantités massives, l'ensemble est évidemment incomplet. Eh bien, malgré cela, vous allez voir tout à l'heure qu'il est possible d'arriver à une démonstration de l'empoisonnement.

Mais auparavant, commençons par nous demander : est-il bien vrai que deux, trois centigrammes par jour puissent arriver à produire la mort? Et d'abord il y a des gens qui en mangent, et d'autres qui, sans en vivre, y résistent assez longtemps. Mais il ne faut pas considérer l'arsenic comme étant un poison corrosif et n'agissant qu'à la faveur de grosses lésions qu'il détermine ; il ne faut pas le voir produisant une inflammation plus ou moins vive, des escarres et tout ce qui s'ensuit, comme il en arriverait s'il tombait dans l'estomac un morceau de potasse caustique ou une dose considérable d'acide chromique. Ce n'est point ainsi qu'il agit, ou du moins, s'il agit ainsi, il agit aussi par d'autres procédés, ceux des substances éméto-cathartiques. L'arsenic exerce une influence nocive sur le tube digestif, alors même qu'il ne produit aucune irritation appréciable ; il produit la nausée, comme le tartre stibié, comme le sulfate de zinc ou le sulfate de cuivre, c'est-à-dire que c'est en vertu d'une propriété qui lui est spéciale, si vous voulez, mais qui appartient aussi à un groupe de corps, qu'il détermine du côté du bout périphérique de la paire vague une sensation qui se traduit par la nausée.

Est-ce que par hasard l'émétine ou les substances qui renferment des principes analogues sont des substances escarrotiques? Non; ce sont des substances qui exercent une action spéciale sur la sensibilité particulière de l'estomac et du tube digestif. Ceci nous fait donc comprendre qu'il n'est pas nécessaire, pour produire les effets nauséants de l'arsenic, d'introduire des doses considérables, pas plus qu'il n'est nécessaire d'introduire des doses considérables de sulfate de cuivre. 20 centigrammes et la plupart du temps 10 suffisent.

Pour le dire en passant, il y a encore ici une erreur qui tend à se propager, c'est que les sels de cuivre sont incapables de produire des intoxications. Je ne dis pas qu'on n'ait point exagéré, qu'on n'ait pas cru à une toxicité plus grave qu'elle ne l'est; mais venir dire qu'ils sont absolument dépourvus de toute propriété nocive, c'est se mettre en contradiction flagrante avec les faits et se mettre en dehors de ce que nous savons. Si vous introduisez du cuivre à doses très petites, minimes, de manière à ce qu'il ne produise pas d'effets sur le tube digestif, oh! vous pourrez l'introduire dans la grande circulation, le voir s'éliminer d'une manière continue sans qu'il en résulte des phénomènes bien fâcheux. Mais si la dose est suffisante pour produire de la nausée et des vomissements, avec tous les phénomènes connexes, et s'il se reproduisent tous les jours, vous pouvez voir les sujets tomber dans l'état où ils tombent quand on leur administre des doses plus minimes — puisqu'il est plus énergique — d'arsenic. Mais au fond, c'est tout un au point de vue du mécanisme des lésions et des phénomènes connexes.

Je vais maintenant essayer de vous rendre compte comment avec cette seule action nauséante, éméto-cathartique, il se peut cependant que l'arsenic administré à doses ré-

pétées détermine tous les effets fâcheux que vous connaissez et qui ont été indiqués dans les cas juridiques, qui peuvent enfin se terminer par la mort.

Voici ce que produit une substance éméto-cathartique : une sécrétion gastro-intestinale exagérée, qui n'est point simplement du mucus, mais une sérosité albumineuse, tellement que si vous la traitez par la chaleur ou les acides elle se coagule. C'est donc là une spoliation, c'est comme une saignée séreuse qui se répéterait à chaque instant. Quand le vomissement se produit, c'est un grand acte, c'est quelque chose qui exige des efforts considérables, une synergie de toutes les puissances expiratrices, et par conséquent il en résulte une perte de forces. Voyez quelqu'un qui a vomi, même par souvenir, voyez dans quel état d'abattement il se trouve après. Par conséquent, nous avons vu tout à l'heure une spoliation de force sous l'influence du vomissement; plus encore sous celle des effets éméto-cathartiques il y a très souvent ces phénomènes généraux réflexes sympathiques qui accompagnent les affections du bas-ventre et qui sont en rapport avec un trouble apporté aux fonctions du grand sympathique, phénomènes qui méritent le nom que je leur ai donné de *péritonisme* ou d'affections cholériformes. Vous connaissez tous le choléra stibié, qui peut être produit avec 5 centigrammes de tartre stibié et qui, lorsque la mort s'ensuit, ne se révèle que par un peu de rougeur, sans inflammation véritable déterminée par la substance nuisible.

Quand ce syndrome se produit, que se passe-t-il au fond? un abattement extrême, un trouble profond apporté à toutes les grandes fonctions : l'hématose entravée, la circulation languissante; le pouls, petit, se ralentit extrêmement

ou s'accélère d'une façon démesurée. Si la combustion est ralentie ou supprimée, qu'arrive-t-il? c'est que la restauration est impossible, c'est que les forces ne peuvent pas se réparer, et que par conséquent il y a alanguissement général et impossibilité de la nutrition, en raison de la suppression des fonctions gastriques, ou du moins de la diminution de l'activité fonctionnelle de l'estomac. Par conséquent vous le voyez, voilà bien des obstacles apportés au jeu régulier des fonctions et à la nutrition elle-même. Et si ces obstacles se prolongent, si au lieu de durer quelques jours, ils durent pendant des semaines, vous comprenez la suite: pertes qui ne peuvent pas se réparer, nutrition insuffisante, par conséquent peu à peu la décadence organique, le marasme et la mort.

Je ne dis pas que les doses faibles dont je parlais tout à l'heure soient capables de tuer tout le monde; je pense que parmi vous la plupart résisteraient, parce que vous avez cette résistance vitale qui permet de surmonter bien des difficultés dans la vie. Mais supposez un être un peu chétif, dont la constitution est délabrée; supposez que cet être chétif ait déjà subi des accidents plus ou moins sérieux du côté des voies digestives, vous verrez se produire des accidents considérables et qui pourront avoir le caractère fatal que je leur supposais tout à l'heure.

Cela est si vrai que quand vous employez l'arsenic à doses thérapeutiques, il vous arrive de rencontrer de ces organes digestifs qui se révoltent au moindre contact, et vous observez des accidents plus ou moins sérieux. Témoins ceux qui se sont montrés de tout temps aux yeux des praticiens qui emploient l'arsenic contre la fièvre intermittente : ils administrent souvent 2, 3 centigrammes dès les premiers

jours, Boudin, même 5, et il arrive dans un certain nombre de cas que ces doses déterminent des vomissements, de la diarrhée, des phénomènes de collapsus en rapport avec les effets sympathiques qui caractérisent la mise en jeu du grand sympathique. Et alors vous êtes obligés de reculer devant l'emploi de ce moyen.

Lorsque vous rencontrez de ces organismes-là, il est clair que si vous insistez vous arrivez à déterminer des accidents graves. Et à la suite de cette répétition d'accidents qui pour un seul jour seraient inoffensifs, on arrive au bout d'un certain temps à amener cette diminution de forces, cette altération de la nutrition, cette cachexie en un mot qui pour ra, avec un peu d'aide, se terminer par la mort. Il suffira de souffler pour ainsi dire sur cet organisme ébranlé, pour déterminer une chute irrémédiable.

Ici se présente encore une question qui a son intérêt et qui aurait pu être agitée dans la dernière circonstance qui est pour ainsi dire l'occasion de cette discussion. C'es celle de savoir quel est ce dernier souffle qui peut éteindre une existence si profondément ébranlée. Il peut être très variable: cela peut être une dernière dose, évidemment, ou une petite maladie intercurrente. Le sujet est déjà très ébranlé, il se refroidit, il prend une fièvre, le voilà affaissé, et voilà le peu qui lui reste de flamme qui s'éteint.

Il y a une autre circonstance à laquelle il faut songer, c'est la possibilité d'une succession d'intoxications. J'ai entendu un magistrat dire qu'en général les coupables enseignaient eux-mêmes la voie qu'il fallait suivre, qu'alors qu'ils étaient aussi bien préparés que possible au silence, ils finissaient cependant par laisser sortir quelque chose de ce qui remplissait leur pensée. Exactement comme les voleurs, qui,

disent les agents, se retournent toujours au coin d'une rue pour voir s'ils ne sont pas suivis. Dans l'affaire récente, l'accusé a dit : « Je ne sais pas si par hasard on n'aurait pas pris de la belladone. » Il est à regretter que cette trace n'ait pas été suivie. Toujours est-il, que quand les choses ont été si bien préparées, il suffit d'un poison végétal, toujours si difficile à retrouver, pour mettre fin à la vie. Il est d'autant plus difficile à reconnaître qu'il va rencontrer dans le tube digestif des éléments de destruction, acides, alcalis, substances en fermentation, ferments normaux, pepsine, diastase, pancréatine et ferments accidentels qui sont partout, en vertu de cette loi du panspermisme que vous connaissez tous.

Par conséquent, vous voyez combien il est facile de comprendre comment la mort peut arriver même dans ces conditions d'intoxication intermittente et par des doses modérées. Il suffit que l'organisme dans lequel on répète l'intoxication soit prédisposé, qu'il y ait une grande susceptibilité des organes digestifs et une grande faiblesse constitutionnelle. Il y aura donc toujours un grand compte à tenir de l'état du sujet chez lequel l'intoxication a pu se produire.

Nous voici maintenant en mesure de comprendre cette diversité extrême de résistance ou au contraire de fragilité. Les uns résistent aux doses les plus violentes, les plus massives : cette femme dont je vous ai parlé résista à 8 grammes au moins d'acide arsénieux, tandis que d'autres succombent sous le moindre prétexte, passez-moi le mot, tellement que vous avez un minimum léthal de 12, 10 centigrammes, et d'un autre côté un maximum toléré de 8 ou 10 grammes ; c'est dans la proportion de 1 à 90 ou 100.

Quelle est l'explication de cet écart? elle se trouve dans les conditions individuelles que je vais vous indiquer. Il y a des

variations extrêmes au point de vue de l'impressionnabilité des organes digestifs, au point de vue de la réceptivité de l'économie tout entière pour le poison, et au point de vue de l'activité éliminatrice.

Si vous supposez une extrême tolérance de la part de l'estomac et des intestins pour l'arsenic, vous n'assisterez à aucun de ces désordres locaux que vous avez vus tout à l'heure produire la mort. Vous ne verrez pas d'accidents du côté de la muqueuse intestinale ni aucun syndrome de phénomènes sympathiques ou réflexes. Si en même temps les tissus présentent un mouvement de nutrition et de dénutrition très actif, le poison ne s'emmagasinera. pas Lorsqu'un sujet est jeune, ses tissus se renouvellent très rapidement ; rien ne s'immobilise en lui. Dans ces conditions-là, il y aura moins d'accumulation dans les parenchymes et dans le tissu nerveux que dans les conditions contraires. Vous voilà donc déjà sont dans des conditions favorables.

Mais si de plus les reins sont largement ouverts, si la sécrétion urinaire se fait abondamment, et si par cette voie ouverte l'arsenic peut passer à larges flots, pour ainsi dire, il est clair que chez cet individu, qui tolère si bien par les voies digestives, chez qui la nutrition se fait bien, dont la bile coule abondamment, les doses moyennes et même fortes pourront passer pour ainsi dire inaperçues. Ce sujet sera parmi ceux qui peuvent résister à des doses massives d'acide arsénieux. Je ne dis pas que ce fait n'est point exceptionnel, mais il est.

Supposez les conditions inverses ; voici des organes digestifs qui se révoltent à tout propos, qui cependant, le défaut de forces l'expliquant, n'arrivent pas à se débarrasser du poison qui leur nuit : nausée, abattement, résolution, collapsus. De

plus les conditions de santé sont mauvaises, l'âge, la constitution, tout aidra; la rénovation organique est lente, le tourbillon nutritif de Descartes est ralenti. Supposez encore que ce même sujet ait des sécrétions *rares*, la peau fonctionne mal, le foie ne sécrète presque pas, les urines sont *rares*, dans ces conditions-là, des doses même relativement minimes resteront, s'immobiliseront, s'accumuleront même, et finiront par déterminer des accidents non pas seulement locaux, mais généraux, non pas seulement une sorte d'empoisonnement intermittent, mais l'arsenicisme généralisé par action diffusée. Bien souvent, dans ces conditions-là, tout se bornera à cet ensemble de symptômes et locaux et sympathiques, qui sont le fond même de l'intoxication par l'arsenic.

Vous voilà fixés, ce me semble; je n'ai rien exagéré, je vous ai montré avec la plus entière bonne foi les effets de l'arsenic tels que je les vois, tels que je les ai vus dans un certain nombre de circonstances. Maintenant nous pouvons aborder directement une question qui, pour être d'un ordre un peu différent, n'en est pas moins très intéressante au point de vue où nous sommes placés, c'est-à-dire de la médecine légale. Il ne s'agit pas seulement de savoir que les faits se présentent sous cet aspect, il s'agit de savoir comment on peut reconnaître qu'on a affaire à un empoisonnement arsenical.

Je commencerai par faire une déclaration qui doit être mise en tête de tous les diagnostics : c'est qu'il n'y a pas un seul symptôme pathognomonique qui soit absolument nécessaire.

On a cru longtemps à l'existence de ces symptômes pathognomoniques; on voyait dans les taches rosées lenticulaires l'expression évidente de la fièvre typhoïde, et les opinions

sur leur nature ont varié comme les dénominations mêmes de la maladie. Aujourd'hui nous savons que ces taches peuvent manquer dans la fièvre typhoïde, mais qu'elles existent dans d'autres affections et en particulier dans la tuberculose milliaire aiguë.

On a cru longtemps à ces signes, d'autant qu'on croyait plus à la spécificité des causes et à la spécificité en général. On revenait sans s'en douter à une doctrine du moyen âge qui considérait le cancer comme un chancre et qui le voyait ronger les tissus, tellement qu'on lui présentait de la viande fraîche pour le détourner.

C'est la même chose quand on est venu nous dire qu'il y avait des cellules caractéristiques de différentes espèces de tumeurs. Toujours même erreur, tantôt grossière, apparente, tantôt cachée sous des dehors scientifiques.

J'ajoute qu'il n'y a pas même de symptôme qui soit absolument nécessaire dans le tableau d'une maladie.

Cette déclaration faite, je n'ai plus qu'à la compléter en vous disant que le diagnostic d'une maladie se fait non par un, deux symptômes, mais par un ensemble. Il faut non seulement considérer cet ensemble, mais aussi le voir se développer dans un ordre déterminé. Tellement que vous pouvez dans des différentes maladies, avoir le même ensemble; mais l'ordre est inverse.

Voici la fièvre typhoïde qui évolue ainsi : mal de tête, fièvre, on se met au lit, la diarrhée s'établit et reste le phénomène prédominant : voilà d'un autre côté le choléra, et les affections cholériformes dans lesquels vous notez les mêmes symptômes, si vous les prenez isolément : fièvre très-intense, phénomènes intestinaux graves mal de tête. Quelle est la différence? Les symptôms sont les mêmes; mais leur évolution diffère.

Si le malade vous dit qu'il a commencé par avoir une diarrhée énorme, aqueuse, que cette diarrhée s'est peu à peu calmée, que la fièvre, d'abord nulle, s'est allumée et a amené le sujet à l'état où vous le voyez; alors vous pensez qu'il s'agit d'une diarrhée cholériforme avec la fièvre réactionnelle consécutive. L'autre malade, chez qui l'affection a débuté sournoisement, la diarrhée suivant une marche croissante, vous fait penser à une fièvre typhoïde.

Appliquez cela à l'empoisonnement par l'arsenic, comme à toute autre affection.

C'est dans le syndrome avec marche particulière, et malgré l'absence d'un certain nombre de symptômes même graves, que vous saurez dans le plus grand nombre des cas reconnaître l'affection. Exactement comme si vous détachez d'une des tours Notre-Dame une pierre, fût-elle d'angle, vous reconnaîtrez toujours la tour; vous pourriez en retirer plusieurs que vous la reconnaîtriez encore. Il en est de même pour un tableau symptomatique; effacez une partie du tracé et vous le reconnaissez encore.

Les phénomènes les plus spéciaux peuvent disparaître tour à tour, vous dis-je, et même par groupes, sans que cela vous empêche de reconnaître la maladie.

Voici par exemple, dans l'arsenicisme, l'ardeur de gorge. Il suffit, pour l'empêcher de paraître, de ne pas administrer le poison sous forme liquide, mais bien sous forme pilulaire, et cependant ce symptôme semblait si caractéristique que, dans la dernière circonstance, on demandait que l'on montrât que la victime avait eu de l'ardeur de la gorge, de la soif, c'est-à-dire un phénomène contingent, subordonné à l'action topique dans l'entrée des voies respiratoires.

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

Arsenic (suite).

Diagnostic de l'empoisonnement, ses difficultés, pas de symptômes pathognomoniques, question de médecine légale.
Imbibition par certaines substances, gisements histologiques.

Messieurs,

J'arrivais, dans la dernière leçon, à vous montrer, par l'exemple de l'arsenic, combien il fallait peu compter sur un ou deux phénomènes, alors même qu'ils étaient réputés caractéristiques, et je vous disais, en terminant, que cette fameuse ardeur de gorge sur laquelle un des légistes a tant insisté, peut manquer, et qu'elle manque toutes les fois que la substance a été introduite directement dans l'estomac sans que la gorge en ait été touchée.

Il en est de même des éruptions cutanées : on voulait en trouver, comme si elles ne manquaient pas dans la presque totalité des cas, la plupart étant en rapport avec l'action topique, c'est-à-dire avec l'action des poussières arsenicales qui imprègnent la peau. Au contraire, les lésions arsenicales proprement dites, dépendant du passage de l'arsenic dans les émonctoires cutanés, sont tout fait contingentes et manquent dans un très grand nombre de cas. Vous voyez quel fonds on peut faire sur ce symptôme.

Prenez les troubles nerveux : il n'est presque pas d'empoisonnement arsenical dans lequel on ne rencontre ce genre d'accidents, et la paralysie est un fait tellement exceptionnel, qu'il y a un certain nombre d'auteurs qui nient son existence. Elle existe, cela n'est pas douteux ; mais enfin elle n'est point commune ; par conséquent vous n'avez pas le

droit de l'exiger, pour reconnaître le syndrome d'un empoisonnement par l'arsenic.

Je vous en dirai autant de la stéatose : c'est le caractère des empoisonnements par des doses massives, et elle peut ne pas se produire avec elles puisque, dans le cas dont je vous ai parlé tant de fois, la recouvrance a eu lieu, et certes la vie n'aurait pas été compatible avec une dégénérescence graisseuse des organes.

Par conséquent, vous le voyez, voilà un grand nombre de symptômes qui sont réputés caractéristiques et qui non seulement peuvent manquer, mais qui, pour un certain nombre, doivent manquer dans beaucoup de cas.

Au contraire, ces mêmes symptômes peuvent se rencontrer dans d'autres affections : cette [ardeur de gorge, tous les empoisonnements par les âcres la déterminent : l'empoisonnement par l'ammoniaque est accompagné d'une sensation horrible de chaleur cuisante, de brûlure véritable dans la gorge, et il excite une soif inextinguible, plus forte que si le sujet avait été empoisonné par l'arsenic.

Le vomissement et les accidents gastro-intestinaux capables de prendre l'aspect cholériforme se produisent tout aussi bien avec des poisons métalliques, tels que le sulfate de cuivre ou de zinc, qu'avec l'arsenic.

On retrouve ce syndrome d'accidents si graves, qui sont en rapport avec les troubles du grand sympathique abdominal, à la suite de toutes les intoxications, même par des doses modérées, ou en temps de diarrhée cholériforme; on le retrouve sous l'influence de 5 centigrammes de tartre stibié.

Les phénomènes de paralysie, quand ils existent, ont sûrement un type très particulier, et cependant en conclurez-vous que vous avez affaire à un empoisonnement arsenical

puisque vous avez aussi des paralysies identiques à la suite des empoisonnements par le mercure ou par le plomb. Je vous ai montré un exemple où l'autorité de Duchenne est venue corroborer ce que je vous ai dit: phénomène banal qui se rencontre surtout à la suite de l'empoisonnement par le plomb et aussi par l'ammoniaque et l'acide sulfurique. Par conséquent vous voyez que c'est là un symptôme qui ne peut avoir qu'une valeur très restreinte.

En conclurez-vous que le diagnostic est impossible? que puisque certains phénomènes significatifs peuvent manquer, que certains caractères peuvent se montrer à la suite de tout autre empoisonnement, il n'y a pas moyen de faire le diagnostic? Si, seulement il faut avoir un certain ensemble de symptômes et les voir évoluer dans un certain ordre, et considérer les conditions au milieu desquelles ils ont évolué.

Ce qui subsiste dans l'immense majorité des cas, ce sont précisément des symptômes gastro-intestinaux, eux qui peuvent constituer le syndrome le plus banal, mais qui empruntent une grande valeur aux circonstances au milieu desquelles ils se produisent : ce sont les vomissements, les nausées tout au moins, la dyspepsie atonique avec catarrhe, la diarrhée proprement dite, l'abattement des forces, et puis certains phénomènes connexes, c'est-à-dire un peu de réfrigération, une diminution plus ou moins notable dans la force des pulsations cardiaques, enfin tous ces phénomènes d'adynamie qui accompagnent les affections des voies digestives. Je le répète, ce syndrome est banal, il semble s'appliquer à tout; mais s'il se produit d'une manière persistante ou par des coups, dans des conditions toujours les mêmes, et s'il y a un intervalle d'accalmie complète, alors, en l'absence

des causes ordinaires qui donnent naissance à ces phénomènes, vous serez bien obligés de vous demander si par hasard il n'y aurait pas là quelque chose d'artificiel, intervenant pour produire les accidents. Quand vous voyez ces symptômes se produire, vous êtes bien obligés de vous en référer à l'hypothèse très grave d'un empoisonnement. C'est ce qui est arrivé dans un certain nombre de cas, et encore dans l'affaire récente, occasion de cette digression.

Cela est encore plus indiqué si, la mort survenant et les médecins s'étant torturé l'esprit pour trouver la cause de ces accidents, on ne trouve aucune des raisons qui habituellement déterminent des troubles gastro-intestinaux.

On avait pu songer à un *ulcus rotundum*, à une inflammation proprement dite, à la tuberculose, à des phénomènes plus ou moins graves constitués par des lésions anatomiques avancées. Mais pas du tout! l'autopsie vous démontre qu'il n'y a absolument rien. Quand on a vu cela, ce qui était une présomption devient alors une probabilité.

Si vous ajoutez que les organes qui ont dû être en contact avec l'arsenic et qui ont dû subir son influence antizymotique sont parfaitement conservés, comme si la mort venait d'avoir lieu, l'estomac gardant sa teinte d'un gris rosé, l'intestin offrant sa coloration normale; si cela existe encore, alors, cela prend un caractère de très haute probabilité.

Mais ce que le médecin observe serait insuffisant. Intervient le chimiste, qui dit : Eh bien oui, dans ces organes restés presque indemnes de la putréfaction, malgré le long temps écoulé depuis la mort, dans ces organes je retrouve de l'arsenic en quantité très notable et je montre des capsules couvertes de taches. Est-ce que vous ne trouvez pas que cela s'élève à la hauteur d'une vraisemblance?

Et si on ajoute encore à cela qu'aucun des grands accidents qui peuvent se produire du côté des organes qu'on observe, ne pouvait être intervenu pour déterminer les accidents pendant la vie, si on tient compte de la distribution topographique de l'arsenic, qui se trouve dans l'intestin et un peu dans le foie, mais pas dans d'autres organes, alors encore une fois, c'est presque de la certitude !

Mais quand une vie d'homme est en cause il ne faut pas une presque certitude, il faut la certitude absolue. Et en cela le devoir de l'expert est bien différent de celui du juré. — Le juré a le droit d'avoir une appréciation intime, une intuition ; il se laisse guider par les faits d'ordre moral et physique. L'expert n'a pas le droit d'avoir de ces intuitions et il ne doit se diriger que d'après des faits dont il tire les conséquences. Jamais une appréciation en lui ne doit prendre la place d'une conviction scientifique. C'est pour cela que j'ai dit : l'empoisonnement est *vraisemblable*. Mais si j'avais été juré j'aurais voté : oui.

Maintenant, passons en revue les différentes objections qui ont pu être faites à cette manière d'interpréter les faits qui s'étaient produits. Les deux experts, très honorables, très convaincus, se sont accordés pour dire : L'arsenic? il y en a (cela était difficile à nier, on montrait les taches); mais il n'y en a pas assez. Comment? il n'y en a pas assez! Mais il y en a toujours trop! Est-ce que l'on a le droit d'en avoir? Je sais bien que Raspail, qui dans un procès avait cherché un moyen de terrifier les juges, avait dit : « Mais, Monsieur le président, je me fais fort de trouver de l'arsenic jusque dans votre fauteuil. » C'est une mauvaise plaisanterie. Sans doute il y a de l'arsenic dans beaucoup de choses : dans les bonbons, dans des fleurs artificielles, dont on porte beaucoup moins

aujourd'hui; mais il ne se répand pas aussi bien qu'on voudrait le dire. On a cité l'histoire de ces fameux rideaux qui renfermaient de l'arsenic, mais la doublure n'en renfermait pas. Par conséquent, vous comprenez qu'ils ne pouvaient pas avoir été une source d'arsenic pour la malade. Mais il y avait de l'arsenic : c'était trop, il ne devait pas y en avoir. Tout à l'heure je quittais M. Thénard, qui avait suivi cette affaire en chimiste et qui me disait : « Je vous loue beaucoup de votre réserve, mais pour moi la culpabilité était évidente; alors même qu'il n'y aurait eu que les faits qui ont été dénoncés par les experts et non contestés, si ce n'est dans leur interprétation, cela suffisait; il n'y a pas d'arsenic normal dans le corps, il y en avait beaucoup relativement dans le tube digestif; par conséquent, c'était assez. » Eh bien, oui; c'était assez; attendu que si nous nous portons aux faits historiques dans lesquels l'empoisonnement était certain et dans lesquels on a recherché la proportion d'arsenic, nous voyons que, dans un certain nombre de cas, il n'y en avait pas plus et quelquefois moins que ce qui a été montré dans la dernière circonstance.

C'est ainsi que dans l'affaire Lafarge on a évalué ce qu'on avait pu extraire à un milligramme, à un demi-milligramme. Ici, M. Lhôte se fait fort d'en retrouver dans la totalité du tube digestif 4 milligrammes. Vous voyez que, même au point de vue historique, la dose retrouvée était suffisante pour qu'on pût démontrer la réalité de l'empoisonnement.

On a fait aussi un argument de ce que l'arsenic n'a pas été cherché dans le cerveau. Je vous ai mis d'avance en garde contre ce qu'il y a d'exagéré dans la valeur de cet argument. Je vous ai fait voir que, dans l'empoisonnement par des doses minimes ou petites, mais qui sont interrompues pen-

dant un certain temps, le poison n'entre que dans une certaine partie de l'organisme; il arrive au foie, dans ce gros ganglion qui arrête les substances minérales, et s'il en passe dans la circulation, la proportion est minime et l'élimination s'en empare, en sorte qu'il n'y en a, à l'état permanent, qu'une quantité infinitésimale dans la substance même des organes et dans le tissu nerveux en particulier. Par conséquent, il n'y avait pas de raison dans ce cas, pour qu'on fût obligé de démontrer la présence de l'arsenic dans le cerveau.

D'autres objections ont été présentées, et je tiens à les passer en revue, parce que dans le moment où elles ont été posées j'ai senti comme une démangeaison à laquelle j'ai résisté, et je crois avoir fait là une bonne action, de reprendre tous ces arguments et de les pulvériser, j'ose le dire.

Je ne l'ai pas fait, et voici pourquoi : je m'étais imposé d'avance la réserve, dans laquelle je me suis maintenu, de dire : que c'était *vraisemblable*. Et dans la discussion il aurait pu se faire que je laissasse entrevoir le fond de ma pensée : que c'était *certain*. Je n'ai pas voulu, parce que j'étais expert, et non avocat.

Voici la série des arguments invoqués. On a dit d'abord — c'est l'argument le moins fort : On nous parle d'empoisonnement arsenical ? Vraiment, je m'étonne. Je connais deux sortes d'empoisonnement arsenical qui ont été très bien décrites, et j'ai beau faire, je ne parviens pas à superposer l'image que l'on nous donne sur une de celles que je connais.

C'est comme si on venait vous dire : Fièvre typhoïde ? Mais il n'y en a que deux formes : ataxique ou adynamique.

Vous, vous diriez : Dans une maladie de cet ordre il y a autant de formes que de sujets : c'est à l'aide d'un effort fait par notre esprit que nous sommes arrivés à dégager ces deux

formes; mais à côté est-ce que nous n'en trouvons pas d'autres? Est-ce que ces deux formes renferment la lente nerveuse, etc.? C'est dans le même ordre d'arguments qu'on a placé l'absence de ce visage particulier, grippé, ces yeux excavés. Cela ne se montre que dans de certaines formes, tout aussi bien dans l'empoisonnement par le tartre stibié qu'avec l'arsenic; quand la dose est forte, que les accidents sont très intenses : autrement cela n'existe pas. Je n'insiste pas.

Mais voici une série d'arguments qui ont paru faire une certaine impression, je ne dis pas sur les jurés — qui n'avaient pas l'air d'en comprendre la valeur — mais sur un certain public. On parle d'abord de certaines omissions : ainsi l'arsenic n'a pas été recherché dans le cerveau. Je viens de vous dire ce qu'il fallait en penser.

On n'a pas recherché non plus si dans les méninges il n'y aurait pas de granulations, parce que, s'il y avait eu des granulations, cela expliquait tout. Or, je vous le demande, est-il permis de croire qu'un homme soit assez novice en pathologie, pour croire à la possibilité de confondre les accidents de la méningite tuberculeuse avec les accidents gastro-intestinaux caractérisés par les vomissements et la diarrhée, avec l'intégrité absolue des fonctions intellectuelles, l'absence de toute espèce de symptôme d'une lésion des centres nerveux? Peut-on admettre qu'une pareille lésion eût tout expliqué!

On a dit aussi que si on avait constaté la stéatose du côté des reins, cela eût tout expliqué, et qu'on aurait peut-être vu qu'avec une lésion rénale il y avait aussi de l'urémie qui aurait rendu compte de tous les symptômes. Je ne connais pas d'urémie — et j'ai bien étudié l'albuminurie — qui

présente cette intermittence absolue. Je n'en connais pas qui ait un caractère gastro-intestinal, sans jamais avoir un caractère encéphalopathique. Je ne connais pas d'urémie qui existerait indépendamment des autres phénomènes classiques de l'albuminurie, c'est-à-dire de l'enflure, etc. Par conséquent, je ne crois pas que l'urémie, en aucun cas, ait pu rendre compte des phénomènes qui s'étaient produits dans cet empoisonnement.

On a bien regretté aussi que le gros intestin n'eût pas été examiné, parce que, disait l'auteur de cette remarque, la dame avait eu la fièvre typhoïde; or, nous savons que la fièvre typhoïde porte ses lésions sur le gros intestin. Si un externe disait cela au concours il mériterait d'être refusé, attendu que dans la fièvre typhoïde ce n'est pas le gros intestin qui est intéressé, mais l'intestin grêle. Mais, on pouvait faire intervenir le gros intestin, puisque l'autre avait été ouvert! Il ne faut pas attacher d'importance à cet argument.

Vient ensuite l'anémie pernicieuse. Ah! l'anémie pernicieuse! la plupart d'entre vous savent ce que c'est, quoique la chose soit de création récente. C'est cette anémie profonde, progressive, qui souvent, en effet, se termine par la mort, et à laquelle le médecin ne comprend rien. Elle pourrait s'appeler plutôt perfide que pernicieuse. Elle met le médecin dans une vilaine situation. Des médecins mieux avisés voient en général la cause, ou du moins la soupçonnent, et le nombre des cas dans lesquels la cause a pu être devinée et constatée est assez considérable pour qu'on puisse dire qu'il reste extrêmement peu d'anémies pernicieuses; mais qu'elles sont l'expression phénoménale, la manifestation apparente d'une disposition générale qui rentre dans l'une des grandes diathèses que vous tous connaissez : tantôt des carcinomateux,

tantôt des tuberculeux; le plus souvent ce sont ces derniers. Voilà les deux grandes diathèses auxquelles se rattache l'anémie pernicieuse. Et cela est si vrai, que j'ai pu diagnostiquer, sans avoir aucun signe local bien marqué, une affection tuberculeuse d'après cette progression, cette fatalité dans la marche d'une anémie. J'ai dit : C'est une anémie en rapport avec la tuberculose. Depuis, s'inspirant de cette manière de comprendre le phénomène, on a dans un certain nombre de cas fait le diagnostic. Et mon jeune ami Lépine (de Lyon) a rencontré des faits qui déposaient en faveur de cette manière de voir. Par conséquent, s'il en est ainsi, la plupart des anémies pernicieuses laissent des traces. On peut n'en pas savoir la cause du vivant du sujet, mais s'il est permis de faire l'autopsie on rencontre des tumeurs. Or, il n'y avait rien, ni dans l'intestin, ni ailleurs.

On s'est rejeté alors sur ces faits dans lesquels la mort a lieu avec les symptômes d'anémie, sans qu'on ait absolument rien découvert, et alors on a cité un cas célèbre relatif à un personnage illustre. Ne parlons pas de la réalité : parlons simplement de ce que vous pouvez lire dans le roman d'Alphonse Daudet. Vous retrouvez là le récit, aussi fidèle qu'il a pu le faire, des accidents qui se sont produits dans cette circonstance. Nous qui sommes les contemporains de ces faits, nous savons que si on n'a rien trouvé comme grosses lésions, peut-être faut-il chercher la cause de la mort dans l'excès des préparations mercurielles? Cela répond bien à ce qui était dans l'air, et nous avons de bonnes raisons pour soupçonner bien des choses! Voilà le fait? Or, quand il y en a d'aussi douteux que celui-ci, doit-on les citer comme des faits scientifiques? En somme, vous voyez que ces objections n'ont pas une grande portée, une grande puissance,

qu'elles ne résistent pas à un examen un tant soit peu sévère et scientifique.

En somme, voici comment je résumerai l'affaire qui a été notre point de départ : Il est impossible d'établir d'une manière rigoureuse absolument la démonstration de l'empoisonnement. Mais si nous réunissons cet ensemble de faits, d'une part tous les accidents qui accompagnent l'introduction de doses un peu considérables — disons par exemple 5 centigr. — d'acide arsénieux par jour, accidents que nous connaissons bien pour les avoir observés dans le traitement des fièvres intermittentes ; si nous considérons la présence de ce syndrome, sa répétition constante dans les mêmes circonstances ; si nous ajoutons à cela qu'aucune des causes organiques capables d'amener la mort n'a été trouvée ; si de plus nous notons qu'on a constaté l'absence de putréfaction dans les organes digestifs ; si enfin on nous dit qu'il a été trouvé une quantité assez considérable d'arsenic pour qu'un expert très habile l'ait évaluée à 4 milligrammes : vraiment il y en a assez pour qu'une quasi-conviction soit établie. Je dis *quasi-conviction*, parce que, quand il s'agit de choses aussi graves que celle-là, il faut qu'il n'y ait pas la moindre prise au doute, et il faut qu'on ait passé en revue toutes les hypothèses imaginables avant de déclarer qu'il n'y en a qu'une qui soit la bonne... c'est-à-dire la mauvaise.

En somme, je crois que le jugement a été bien et dûment rendu, et c'est là une conviction à laquelle arrivent toutes les personnes qui ne se sont pas laissé illusionner.

Maintenant que je vous ai parlé longuement de l'arsenic, je reviens à la question générale qui a été pour ainsi dire scindée par cette histoire. Je voulais vous montrer comment l'arsenic pénètre, comment il se distribue, comment il

arrive dans l'intimité même des tissus. Eh bien, après vous avoir montré, par cet exemple, les particularités relatives à cette grande et difficile question du rôle et surtout de la destinée des substances introduites à titre médicamenteux et toxique, je vais revenir à la question générale en faisant l'application des faits que vous venez d'entendre.

Arrivons donc à dire quelle est la destinée des substances introduites dans l'économie. Je vous les ai montrées absorbées et circulant dans les vaisseaux antéhépatiques, s'arrêtant dans le foie, puis débordant et alors circulant dans le système vasculaire général, dissimulées ou non par le plasma, suivant la quantité introduite, la force du phénomène toxique du côté des globules et de l'hématose, et enfin passant à travers des parois vasculaires à l'état de liberté ou incorporées dans le plasma, et finissant par s'incorporer dans l'intimité même des tissus.

Eh bien, maintenant, lorsque ces substances pénètrent dans les tissus elles peuvent présenter plusieurs états : tantôt elles se sont simplement introduites à la manière de l'eau d'interposition ; tantôt, au contraire, elles ont été mêlées au plasma, et alors elles vont prendre place dans les tissus ou bien dans les substances qu'on appelle des principes immédiats, telles que celles que je vous ai signalées. Voilà comment les choses se passent pour l'arsenic, elles ne se passent pas autrement pour les autres substances, particulièrement pour les substances minérales.

Mais alors, quel est le mode de distribution? Pourquoi telle substance va-t-elle à cet endroit? telle autre à cet autre? En vertu, comme je vous l'ai dit, de l'affinité chimique, elles se substituent les unes aux autres.

Au phosphore peut se substituer l'arsenic, ainsi que l'an-

timoine, qui est très analogue à l'arsenic, comme vous le savez, quoiqu'il soit un métal.

Le chlore est normal, et le brome, l'iode, peuvent prendre en partie sa place; substitution encore dans les différents composés et dans les différents tissus dans lesquels rentrent ces mêmes composés.

Le sélénium peut se substituer au soufre, et enfin l'oxygène et le soufre peuvent se substituer l'un à l'autre.

Le calcium, qui est encore une substance normale très répandue, comme vous savez, peut être remplacé par le strontium, par le baryum et même par le plomb. De même que j'avais prévu que l'arsenic se rencontrerait dans le système nerveux, de même je suis convaincu que le baryum et le plomb seraient retrouvés là où se trouve le calcium.

Le fer est normal, le manganèse peut dans une certaine mesure s'y substituer, tellement que quand des chlorotiques n'obéissent pas aux préparations martiales vous pouvez les remonter en introduisant dans leur économie des proportions considérables de manganèse.

Par conséquent, vous voyez, voilà encore une preuve des substitutions chimiques et physiologiques.

Le zinc lui-même pourrait être considéré comme prenant la place de ces deux métaux.

Voilà ce qui se passe pour les métaux: je suis convaincu que quelque chose d'analogue se passe pour les composés organiques, pour ces sortes de radicaux qui peuvent se substituer les uns aux autres dans la chimie vivante.

J'arrive maintenant à vous parler de certains faits dont on ne retrouve pas les représentants dans l'histoire de l'arsenic. Vous avez vu l'arsenic prenant place dans les tissus, mais vous ne l'avez pas vu se comporter à la manière de

certaines substances, qui agissent simplement comme des corps qui peuvent imbiber les éléments histologiques, ou d'une substance qui peut simplement se dissoudre dans certaines autres substances normales.

Ainsi par exemple l'alcool, l'éther, le chloroforme, sont, vous le savez, des dissolvants des corps gras. Eh bien, quand il y a empoisonnement par ces substances, on les retrouve en grande quantité dans le cerveau, exactement comme si elles avaient rencontré une substance avec laquelle elles peuvent contracter une sorte d'affinité.

Le fait se reproduit à l'occasion des alcaloïdes. On a démontré cette singulière analogie qui existe entre les alcaloïdes, les substances protéiques et les substances grasses. Il semble qu'ils soient intermédiaires entre les substances grasses et les substances protéiques. Ils vont aussi prendre place dans les éléments histologiques du système nerveux, et c'est pour cela même qu'ils produisent des effets si considérables pendant le temps de leur présence.

Ces trois modes : imbibition, sorte d'amalgame, pénétration des molécules analogues, qui jouent le rôle de dissolvants les unes par rapport aux autres, et enfin intégration chimique dans les substances organiques : voilà quelles sont les différentes manières dont les substances actives peuvent pénétrer dans l'économie.

Mais il y a un autre mode, qui est très intéressant, dont la notion est acquise depuis longtemps, mais dont l'interprétation est très difficile.

Je vous ai montré là des substances qui pendant un certain temps sont simplement à l'état de principes étrangers, ou bien qui en font partie intégrante, mais en tout cas mobiles, et après un temps plus ou moins long finissant par

être évacuées. Mais il y a d'autres cas, lorsque l'on a par exemple affaire à des substances minérales, ou une portion de la substance introduite se trouve désormais immobilisée. Elle reste là, voyant tout changer autour d'elle, sans qu'elle change elle-même. Exemple : On administre l'argent, le nitrate d'argent, à des paralytiques ou à des ataxiques, à des sujets atteints de tabès ; et quand il est administré pendant un temps suffisamment long, on voit apparaître d'abord une coloration simplement grisâtre, puis plus foncée, et souvent olivâtre. Il est difficile de savoir pourquoi, quand cette coloration s'est produite, il arrive un ton violacé qui est indélébile.

Comme je l'ai déjà dit et comme je le répète, il n'y a qu'un phénomène qui soit certain quand on administre l'argent dans ces conditions, c'est cette coloration fort pénible. Quand on vient à examiner la constitution de cette matière colorante, on voit qu'elle est formée par de l'argent sous une forme qu'il n'est pas facile de déterminer : pour les uns, c'est un albuminate ; pour les autres, un chlorure ; d'autres enfin pensent que c'est de l'argent réduit à l'état d'oxyde. Mais le fait est que cette substance métallique, une fois qu'elle est enfermée, mêlée ainsi aux éléments profonds de la couche superficielle du derme, ne s'en va plus. Ce qui existe pour l'argent à la périphérie se montre pour le même métal à l'intérieur : ainsi il donne lieu à un liséré gingival, de même que le plomb.

Pour le plomb, vous avez des colorations différentes du côté des muqueuses des organes digestifs ; ces dépôts sont extrêmement étranges, car comment se fait-il que, puisque les cellules pigmentaires elles-mêmes disparaissent, ces macules de substances minérales ne disparaissent pas ? Il est difficile de dire pourquoi, mais cela est.

Vous voyez qu'il y a des espèces de gisements métalliques qui se produisent à la suite de l'administration à l'intérieur de substances qui sont capables de constituer des composés ou des substances insolubles.

Maintenant j'ai à vous parler de la manière dont s'éliminent les différentes substances qui se sont introduites ainsi dans les organes. Il y a des substances, vous disais-je, à peu près libres, simplement à l'état de dissolution dans le plasma, et d'autres qui font partie des organes. Celles qui sont libres sont reprises très facilement par la circulation et apparaissent très vite dans les émonctoires; celles au contraire qui sont attachées aux organes, ne peuvent rentrer que tardivement dans la circulation. Il en est ainsi lorsque vous avez affaire à des substances qui peuvent se substituer à des substances normales. Vous les voyez arrêtées très longtemps.

Je vous ai donné les limites pour l'arsenic. Vous verrez qu'elles sont plus longues pour d'autres substances. L'élimination de ces substances se fait par deux procédés :

Tantôt elles sont introduites dans des organes qui sont caducs, comme je les appelle : les ongles, les poils, les cheveux, les épithéliums, et elles tombent avec eux. C'est le même phénomène que vous voyez dans les plantes; les feuilles sont pour elles un moyen d'élimination des substances minérales. Ainsi les substances minérales qui entrent dans un arbre sont très nombreuses, et cependant elles ne se retrouvent pas dans le bois, parce qu'elles vont dans les feuilles, qui, comme les cheveux, sont caduques.

Lorsque les substances sont au contraire dans l'intérieur d'éléments qui appartiennent à des organes permanents, alors elles y restent aussi longtemps que durent eux-mêmes les éléments histologiques dont elles font partie.

Malheureusement, nous ne savons pas combien de temps durent les éléments histologiques. Nous savons que les globules du sang ne durent que quelques jours ; mais il est probable que d'autres éléments histologiques durent plus longtemps, par conséquent nous ne pouvons pas prévoir le temps pendant lequel séjourneront les substances minérales qui en feront partie d'une manière accidentelle.

Je vous disais qu'il y a des substances qui séjournent plus longtemps que l'arsenic. Il faut dire que d'une manière générale ce sont les substances minérales, précisément parce qu'elles vont prendre place dans les tissus, et surtout celles qui agissent à titre d'altérants, celles que j'appelle des *métatrophiques*.

Prenons, comme exemple de substances qui s'éliminent rapidement, les alcaloïdes. Voilà des matières organiques qui ne prennent pas part à la formation des tissus, elles s'éliminent avec une grande rapidité. C'est une affaire de quelques heures ou de quelques jours tout au plus.

Les sels : bromures, iodures, ou bien les sels neutres, s'éliminent aussi avec une grande rapidité.

Mais ce qui reste longtemps, ce sont, je le répète, les substances métalliques.

Ainsi le fer, qui prend place dans les globules, le manganèse, le mercure, l'antimoine, l'arsenic, le cuivre. Je vous disais que l'arsenic pouvait mettre 30, 35, 45 jours à disparaître; Orfila disait 15 jours, mais je vous ai montré qu'au bout de 45 il y en avait encore. L'antimoine demeure trois mois ; le cuivre, le mercure, 6, 7, 8 mois. Pendant le temps de leur séjour ces substances produisent leurs effets altérants. Par conséquent, ce sont là ce qu'on peut appeler des médicaments à longue portée.

Il est difficile de vous démontrer ce que deviennent le soufre, le phosphore, quand on les emploie à doses excessives; mais il est probable qu'ils peuvent entrer aussi à titre de parties intégrantes, se comporter comme les métaux eux-mêmes et séjourner très longtemps. Aussi il y a une remarque faite depuis très longtemps par les médecins d'eaux minérales : c'est que les effets de ces eaux se prolongent pendant un certain nombre de mois, et que ce n'est qu'au bout de ce temps qu'il faut recommencer le traitement, soit par les sulfureux, soit par le phosphore, quand il s'agit d'un traitement purement médicamenteux.

VINGT-SIXIÈME LEÇON

Elimination des médicaments.

Variabilité de séjour des diverses substances dans l'organisme, causes de cette variabilité, rapidité variable d'élimination, choix d'élimination fait par les médicaments.

Messieurs,

Il n'est pas facile de comprendre pourquoi les différentes substances demeurent si longtemps dans l'économie. Il y a cependant un certain nombre de circonstances à invoquer pour expliquer ce séjour.

D'abord il est évident que plus la substance pénètre profondément dans l'organisme, plus son séjour se prolongera. Si c'est une substance volatile, s'adressant aux globules, il est clair que l'échange incessant des gaz dans l'intérieur de l'organisme va faire que ces substances vont se séparer assez rapidement et par conséquent disparaître de l'économie.

C'est ce qui arrive en général, même pour l'oxyde de carbone, à moins qu'il ne tue. Quand sa proportion est assez faible, au bout d'un certain nombre d'heures, dans une atmosphère renouvelée, les phénomènes dus à son introduction se dissipent.

Si, au contraire, les substances s'introduisent dans les interstices organiques sans prendre part à la formation des tissus, elles sont encore très sujettes à être reprises par le travail d'absorption, et elles disparaissent assez vite.

Celles qui restent plus longtemps sont celles qui pénètrent dans les éléments histologiques eux-mêmes, c'est-à-

dire dans la substance fondamentale de ces éléments. Dans ces conditions-là, la durée du séjour est beaucoup plus considérable.

A quoi tient cette durée de séjour dans ce dernier cas? Cela tient-il à la longévité des éléments histologiques? Il est difficile d'être fixé à cet égard. Nous savons que certains élé ments ne résistent pas longtemps. On voit chez le fœtus les globules, qui étaient en proportion considérable, disparaître très rapidement. C'est une affaire de 48 heures pour voir les chiffres s'abaisser de 900 000 à 600 000. Je sais bien que là ce sont des conditions différentes de l'état normal, mais enfin nous savons d'autre part que les globules ne vivent pas très longtemps.

Mais évidemment les éléments histologiques solides doivent vivre beaucoup plus longtemps, et il est infiniment probable que c'est là une des conditions qui font que les substances médicamenteuses ou toxiques font un séjour si long dans l'économie.

Il est très probable aussi que le degré de solubilité ou d'insolubilité d'une substance a une influence marquée sur la prolongation de son séjour.

Nous venons de voir que les substances métalliques ont un séjour presque infini. Ainsi les gens qui sont soumis au nitrate d'argent ne blanchissent jamais, et vivent souvent des lustres en conservant la même coloration. Vous n'avez qu'à prendre un intermédiaire entre cet état d'insolubilité absolue et l'état de solubilité très grande : si vous avez une demi-solubilité, il est clair que vous avez une difficulté assez grande au retour de la matière dans la circulation. C'est probablement ainsi qu'agit l'iodure de potassium, qui a été recommandé par Natalis Guillot

et Melsens, pour ramener dans la circulation une proportion énorme d'arsenic alors que depuis plusieurs jours cette substance avait disparu des émonctoires. Probablement il favorise la solubilité du produit arsenical, qui peut alors être éliminé.

Cependant il y a une autre manière d'interpréter les phénomènes : l'iodure de potassium jouit de la propriété remarquable de favoriser le mouvement de dénutrition, de diminuer les engorgements, d'empêcher les hypertrophies, de réduire les hyperplasies. C'est ainsi que l'iodure de potassium rend de si grands services dans toutes les affections hyperplasiques et dans l'affection hyperplasique par excellence, c'est-à-dire dans la syphilis à la troisième période. J'ai pensé que l'iodure de potassium, servant à désintégrer les substances médicamenteuses, devait être considéré comme activant la dénutrition, favorisant le tourbillon nutritif et rendant disponibles les déchets de la nutrition des éléments histologiques, c'est-à-dire les substances régressives que vous connaissez, aux dépens desquelles se produisent l'acide urique et l'urée, et, en même temps, les matières minérales qui en ont fait partie pendant un temps plus ou moins long.

Il y a donc une manière physiologique et une manière chimique d'interpréter cette action de l'iodure de potassium; mais je vous les propose l'une et l'autre avec toutes sortes de réserves, attendu qu'il n'y a pas moyen de fonder l'une ou l'autre de ces manières de voir sur des bases expérimentales. Ce que N. Guillot et Melsens ont vu, c'est ce que tout le monde voit : la réintroduction dans les voies d'élimination des médicaments; mais il y a deux interprétations possibles : celle qu'ils ont donnée, et celle que je vous propose.

Maintenant, il y a un autre point de vue que nous devons examiner. Nous venons de parler de la durée du séjour; il

y a aussi à se demander pourquoi les substances apparaissent les unes si rapidement dans les émonctoires, les autres si tardivement.

Comment arrive-t-il qu'une substance livrée à l'absorption dans la vessie ou l'estomac apparaisse quelquefois au bout de trois minutes dans la salive ou dans l'urine, tandis qu'une autre mettra un temps très long, comme un jour ou 48 heures avant de se montrer. Cette précocité ou cette lenteur d'apparition des substances médicamenteuses tient à plusieurs circonstances. D'abord le siége même du séjour n'est pas sans influence. Il est clair que si une substance doit accomplir sa destinée seulement dans l'intérieur des éléments histologiques et pénétrer dans ces éléments, elle ne pourra apparaître qu'au bout d'un temps assez long. Mais quand les substances s'arrêtent pour ainsi dire à l'entrée, quand elles ne font que circuler ou pénétrer dans les mailles du tissu cellulaire ou des interstices cellulaires des tissus, alors on comprend moins facilement pourquoi les unes apparaissent si vite et les autres d'une manière relativement si lente.

Il y a deux causes principales qui gouvernent ces phénomènes de précocité ou de lenteur d'apparition : la première de ces causes, c'est la tolérance que présente l'organisme pour la substance, et la seconde, c'est la quantité de cette substance présente à la fois dans l'organisme.

La tolérance est en rapport avec la nature de la substance, et nous allons nous expliquer là-dessus. Ce n'est pas de sa nature minérale ou végétale qu'il s'agit; c'est de sa nature homogène ou hétérogène par rapport à l'organisme. Ainsi Fourcroy, le premier, a dit (je pense que c'est le premier, car cela remonte assez loin pour qu'on le suppose)

que les sels à base de soude doivent être mieux acceptés par l'organisme, parce qu'ils sont partout en grande abondance. J'ai moi-même écrit (je demande la permission de me citer, cela remonte assez loin pour que ce soit de l'histoire) : « On peut poser, en règle générale, que les médicaments sont rejetés avec d'autant plus de rapidité, qu'ils s'éloignent davantage des principes constituants de l'organisme. Ainsi les sels de potasse, plus hétérogènes dans le sang, sont bien moins tolérés que ceux de soude, qui sont plus tôt rejetés au dehors [1]. » Cela est d'une netteté absolue. Ce que j'écrivais à cette époque s'est trouvé vérifié d'une manière admirable et des expériences sur les animaux, comme des observations sur les hommes, sont venues démontrer la vérité de cette proposition. Ainsi, notre grand physiologiste Cl. Bernard a fait voir que les sels de soude sont infiniment mieux tolérés que les sels de potasse. Et ces expériences, reprises par un grand nombre de physiologistes et de chimistes, ont fait voir que c'était là un fait général s'appliquant aux sels de soude, chez toutes les espèces animales sur lesquelles se pratiquent les expériences de laboratoire.

Ce même fait de toxicité des sels de potasse a été mis en évidence par différents chimistes, et Guldmann a de plus montré que les sels de potasse ralentissent et affaiblissent progressivement les contractions cardiaques. C'est pour cela que l'on a dit qu'ils étaient des poisons musculaires.

Mais c'est là une manière d'exprimer le fait sans l'interpréter. Il faut savoir pourquoi il en est ainsi. Eh bien, c'est parce qu'il y a de la potasse dans les muscles et qu'ils la font converger de leur côté. Elle finit par s'y trouver en quan-

1. Gubler, *Commentaires thérapeutiques du Codex*, 2e édition ; Paris, 1874.

tité si considérable, qu'il en résulte une véritable surcharge s'opposant à la nutrition et à la dénutrition régulières des muscles.

Les mêmes faits peuvent être vus pour d'autres substances ; c'est ainsi que les chlorures sont mieux tolérés que les bromures, et ceux-ci que les iodures. C'est toujours pour la même raison : il y a du chlorure de sodium en abondance dans l'organisme ; au contraire, le brome n'y existe point, ou guères ; il en est de même de l'iode. Je ne dis pas qu'il soit impossible de trouver ces corps élémentaires dans l'organisme animal, et certainement on en trouverait d'autant plus qu'on ferait usage de végétaux qui en contiendraient davantage, car les minéraux de l'organisme n'expriment pas autre chose que sa manière de se nourrir. Je suis convaincu que si, dans une planète, il y avait du manganèse et des habitants, ceux-ci renfermeraient plus de manganèse que de fer ; or dans la nôtre on trouve du fer : les sels de fer sont donc mieux tolérés que les sels de cuivre. Maintenant il y a un fait bien autrement curieux et intéressant pour le physiologiste et le thérapeutiste, c'est que la glycose urinaire est bien mieux tolérée que le sucre de raisin. Il y a là-dessus des expériences très instructives et qui ouvrent la voie à beaucoup d'autres études, relativement à l'action des médicaments et des poisons, relativement aussi à la manière dont on doit en comprendre l'étude au point de vue chimique.

Ainsi ces deux sucres : sucre de raisin et sucre de diabète, sont identiques pour les chimistes ; ils sont constitués par du carbone et de l'hydrogène dans les mêmes proportions. Eh bien, tandis que Cl. Bernard, injectant du sucre de diabète chez un chien de haute taille et observant ce qui se passait du

côté des voies urinaires, ne vit rien apparaître dans l'urine, au contraire, lorsqu'il injecta 20 grammes de sucre de raisin à ce même chien, il le vit instantanément devenir diabétique, en ce sens qu'il y avait du sucre dans l'urine. Cette expérience a été répétée, variée, et a toujours donné le même résultat. Il est évident que le sucre de diabète est pour ainsi dire toléré comme un élément normal, tandis que le sucre de raisin est un corps étranger. Vous voyez que la tolérance ou l'intolérance pour une substance s'expliquent par l'homogénéité ou l'hétérogénéité vis-à-vis de l'organisme qui reçoit cette substance.

Comment s'explique cette élimination plus ou moins rapide, à part les influences qui sont analogues à celles qui régissent la durée du séjour? Voici les phénomènes élémentaires auxquels se réduisent les modifications offertes par les différentes substances. Les faits sont de trois ordres.

Il y a, comme vous venez de le voir, absence de la substance introduite dans l'organisme dans les sécrétions, ou, au contraire, il y a apparition. Ce sont là deux phénomènes absolument opposés qui se montrent souvent quand la tolérance est extrême, ou que l'intolérance est très forte.

Ou bien il y a simplement apparition plus ou moins rapide de la substance. Ainsi, tantôt la substance manque, elle est à l'état latent, larvé, dans l'économie : rien dans les sécrétions, aucune modification ne la révèle; ou bien elle apparaît et alors plus ou moins rapidement. Et, outre qu'elle apparaît plus ou moins rapidement, elle exerce aussi sur les organes sécréteurs une excitation plus ou moins vive.

Voilà un autre phénomène qui se montre dans les conditions dont il s'agit : c'est une excitation plus ou moins vive d'un organe sécréteur, qui se traduit par hypérémie.

par hypersécrétion. En d'autres termes, les substances introduites dans l'économie, éliminées, peuvent déterminer, ou une sécrétion très exagérée, ou, au contraire, ne produire presque aucun effet sur la sécrétion de l'organe.

Troisième phénomène : l'élimination se fait dans un temps plus ou moins court.

Je vais vous donner des exemples de ces différents cas.

Pour ce qui est de la non-apparition ou de l'apparition rapide, je vous ai parlé du sucre de diabète ou de raisin, substances en apparence semblables et en réalité fort différentes pour un organisme vivant, c'est-à-dire que, malgré leur même composition, elles ont une dynamisation différente.

Voici des exemples de rapidité plus ou moins grande d'apparition dans les sécrétions : il y a des corps qui apparaissent au bout de trois ou quatre minutes, tels que l'iodure de potassium. Ainsi, dans des expériences faites sur la vessie, non pas saine, parce qu'alors elle n'absorbe pas, mais en mauvais état, ayant des ulcérations, étant par conséquent dans d'excellentes conditions pour absorber, dans les expériences de Ségalas, de Demarquay, on a vu l'iodure de potassium, injecté dans la vessie, apparaître au bout de trois minutes dans la salive. Par conséquent, si vous tenez compte de cette nécessité qu'il faut une minute pour qu'une molécule parcoure le cercle circulatoire, vous voyez que l'absorption s'est effectuée avec une extrême rapidité. Quatre, cinq minutes, c'est un délai qu'il n'est pas très rare de rencontrer, même quand on introduit la substance dans l'estomac.

Le bromure de potassium s'élimine déjà un peu moins rapidement, 10, 12, 15 minutes. Et remarquez que ce sont

deux sels bien semblables; mais ils diffèrent entre eux non pas par leurs facultés dialysables, non pas par leur constitution — c'est toujours du potassium et un métalloïde; il y en a un qui est plus hétérogène que l'autre.

Le chlorate de potasse s'élimine avec plus de lenteur que le bromure de potassium, cependant il faut dire que ce n'est pas constant; souvent celui-ci est plus lent.

Maintenant, les sels correspondants, à base de soude, s'éliminent d'une manière notablement plus lente. Ainsi, si vous prenez l'iodure de sodium, le bromure de sodium, ils s'éliminent dans un délai double de celui de l'iodure de potassium. Il en est de même pour le carbonate de soude comparé au carbonate de potasse.

Il y a tout de suite des conséquences pratiques à déduire de ces faits. Si vous voulez exercer une action topique sur les émonctoires, à quoi aurez-vous recours? A des sels de soude ou de potasse? à une substance voisine de celles qui sont normales dans l'économie, ou différente? Vous aurez évidemment recours à une substance hétérogène, et par conséquent aux sels de potasse, si vous avez à faire choix entre les sels de potasse ou de soude. En effet, voyez ce qui se passe pour les diurétiques : nitrate de potasse, silicate de potasse; le bromure de potassium lui-même est un diurétique que j'ai utilisé dans l'oxymel diurétique de Beaujon et qui est destiné à une certaine catégorie de sujets, chez qui les reins sont irritables. Ces sels de potasse sont plus diurétiques que les sels de soude correspondants.

On a employé le nitrate de soude, l'acétate de soude; ce seraient là des diurétiques à bon marché, mais ils ne valent pas le nitrate de potasse. Voici le bicarbonate de potasse comparé au bicarbonate de soude : le premier est bien

diurétique. Si vous prenez même des eaux qui renferment une proportion considérable de carbonate de soude avec peu de potasse, elles seront plus diurétiques que d'autres qui renfermeront la somme des deux sels, mais surtout du bicarbonate de soude. Si, par exemple, vous prenez de l'eau de Vals, renfermant 5 ou 6 grammes de bicarbonate de soude, elle sera moins diurétique que l'eau de Vichy, qui renferme 5 ou 6 grammes de bicarbonate de soude et 0gr,50 de bicarbonate de potasse. Si vous voulez alcaliniser rapidement les urines, c'est à un sel de potasse que vous donnerez la préférence, parce que ce qui fait que le sel passe plus vite, excite davantage la sécrétion urinaire, fait aussi que ce sel se trouve à la fois en plus grande quantité dans l'organe qui élimine, et par conséquent dans les urines. C'est donc un moyen d'alcaliniser les urines.

Quelque chose d'analogue peut être dit du chlorate de potasse comparé au chlorate de soude ; il est fâcheux qu'il soit si peu soluble. Le chlorate de soude présente un degré de solubilité considérable eu égard à son congénère, mais il ne produit pas les mêmes effets, sur la stomatite mercurielle et surtout sur la stomatite ulcéro-membraneuse, qui est si rapidement modifiée par le chlorate de potasse. Il ne produit pas les mêmes effets, parce qu'il s'élimine avec une grande lenteur ; pour qu'il produisît une action modificatrice aussi considérable que le chlorate de potasse, il faudrait que l'on en introduisît une dose considérable.

Si, au contraire, vous voulez exercer une action modificatrice profonde sur l'organisme, si vous voulez produire des effets dits *altérants*, que j'ai appelés métatrophiques, alors c'est l'inverse qu'il faudra faire : il ne faudra pas avoir recours à des substances hétérogènes, qui, pour ainsi dire,

mettent en rébellion l'organisme, qui, à cause de leur nature doivent être immédiatement éliminées; il faut alors donner plutôt la préférence aux sels de soude sur les sels de potasse, toutes les fois que vous pouvez le faire. Il faut, en tout cas, introduire dans l'organisme les composés qui s'éloignent le moins des éléments vivants. Alors vous aurez à établir l'échelle inverse relativement aux iodures, chlorures, bromures, et à donner de préférence des chlorures pour introduire une substance métallique, plutôt que de l'iodure. Si vous voulez obtenir des effets de dénutrition, activer le tourbillon nutritif, des effets de sortie, alors c'est aux iodures qu'il faut avoir recours.

Quelle est la durée de l'élimination de ces différentes substances, les unes homogènes, les autres hétérogènes? De même que les substances hétérogènes apparaissent plus vite, de même elles sont plus rapidement éliminées. Ce sont là deux choses qui vont de pair. Par exemple, si nous prenons l'iodure de potassium, qui est plus hétérogène que le bromure, c'est en quelques heures que tout est éliminé, et c'est dans un nombre d'heures plus considérable que le bromure se trouvera presque éliminé complètement, de manière à ce qu'il soit difficile d'en démontrer l'existence. Lorsqu'il s'agit de chlorate de potasse qui se transforme partiellement en chlorure de potassium, il ne faut pas moins de 36 à 48 heures pour l'élimination.

Mais il y a une chose bien singulière dans l'histoire des médicaments, c'est la direction à peu près constante que suit chacun d'eux. Pourquoi un médicament suit-il à peu près invariablement une voie d'élimination toujours la même? celui-ci l'appareil respiratoire, celui-là l'appareil biliaire? Pendant longtemps on s'est contenté de constater

le fait d'une manière empirique. J'ai pensé qu'on pouvait introduire une notion physiologique, qui jette un jour vraiment très vif sur tous ces phénomènes, qui étaient très difficiles à interpréter, et j'ai remarqué ceci : C'est que les éléments qui sont introduits du dehors dans l'organisme suivent la voie de leurs semblables, ou du moins de leurs analogues, lorsqu'il n'y a que des analogues. Je vais vous montrer que cette vue se vérifie dans tous les cas particuliers et qu'elle vous permet de prévoir quelle est l'issue par laquelle s'échappera un élément médicamenteux quelconque que vous aurez introduit.

Si vous voulez bien, nous allons passer en revue les principales sécrétions.

Voici la salive et le suc pancréatique : ils renferment des sels neutres, un peu de chlorure de sodium et un peu de soude.

La bile renferme de la soude, elle renferme des corps gras en assez grand nombre, la graisse habituelle de nos aliments, car on y trouve de l'acide margarique, oléique, sans compter les différentes substances propres à la bile, acides choléique, cholique et beaucoup d'autres. Il y a aussi la cholestérine ; il y a des matières résinoïdes, une substance pigmentaire douée de propriétés variées, tellement qu'on a pu la subdiviser en un certain nombre d'espèces chimiques. L'hématoïdine se retrouve souvent en quantité considérable dans les anciens kystes du foie.

La sueur renferme beaucoup d'eau, d'acide carbonique, des acides gras volatils, de l'acide acétique ; de plus, des sels neutres, un peu d'urée, d'acide urique même, à l'occasion chez les gens qui en sont surchargés.

L'urine contient beaucoup d'eau, des sels neutres, des

acides même libres, un peu de matière grasse dont j'ai démontré l'existence, et puis un pigment ferrugineux dans un certain nombre de cas.

Le lait renferme du sucre, des corps gras, des principes minéraux; sels neutres en grande quantité, une substance albuminoïde.

Reprenons ces différentes sécrétions et prenons à part les substances que nous avons l'occasion d'introduire dans l'organisme. Nous introduisons souvent des alcaloïdes, nous introduisons des substances salifiables ou des sels neutres: par où vont s'éliminer ces substances? Un peu partout, puisque vous voyez que la plupart des sécrétions renferment des sels neutres; par conséquent, les alcaloïdes salifiés passent un peu partout. Cependant il y a des directions plus particulièrement suivies par différentes séries d'alcaloïdes.

Ceux qui sont fixes passent davantage par les reins, ceux qui sont volatils, par les voies respiratoires.

Ainsi la conine et les alcaloïdes des ombellifères passent par les voies respiratoires.

Si vous voulez avoir l'action de la substance au moment où elle sort de l'économie, il est mieux de jeter dans la circulation des substances volatiles, dont les voies respiratoires sont le chemin tout naturel.

Bien que les sels neutres s'éliminent partout, il y a cependant des voies qui leur sont plus largement ouvertes, par exemple, l'urine. Aussi les sels neutres passent-ils presque tous par là. Et j'assimilerai à ces sels neutres les substances salifiées, telles que les résines; le cantharidate de soude, qui se transforme en cantharidine, passe avec les sels neutres par les voies urinaires, et produit ainsi les désordres que vous connaissez.

Prenons maintenant pour exemples les métaux et les métalloïdes. Par où passeront-ils? Je vous ai montré qu'il n'y a que deux sécrétions qui renferment du fer à l'état normal, et le fer est le seul métal normal. Il est probable cependant que si on employait des kilogrammes de manganèse ou de cuivre on en trouverait dans le sang, mais nous n'en savons rien. Les métaux suivront donc la voie des urines et de la bile, de la bile en particulier, parce que dans la bile il y a encore plus de pigment ferrugineux que dans l'urine.

Voyez comme cette règle générale est utile, comme elle allège votre mémoire, en même temps qu'elle frappe votre esprit.

Faisons une application à l'arsenic. Il s'échappe surtout par la bile, tellement que, quand il n'y en a à peu près nulle part, c'est là qu'il faut le chercher, et non seulement dans le parenchyme hépatique, mais aussi dans le flux bilieux. Et ce fait a été mis en évidence par les expériences faites dans le laboratoire de la faculté par MM. Laborde et Bonnefoy. Je le répète, lorsque l'on introduit de petites quantités d'arsenic chez un animal, il ne faut pas le chercher ailleurs que dans la bile. Vous voyez qu'il est très important de connaître cette règle, qui subit bien quelques exeptions; mais ces exeptions elles-mêmes ont encore leur origine dans d'autres règles, ainsi que je m'efforcerai de vous le démontrer.

Les matières grasses sortent aussi par la bile, les mamelles, les glandes sébacées, et même un peu par l'urine.

Les résines s'éliminent par la bile, où nous en trouvons beaucoup. Et remarquez ceci : c'est qu'un grand nombre de résines sont des cholagogues. Un grand nombre sont des substances drastiques, parce qu'elles agissent sur la mem-

brane muqueuse du tube digestif et provoquent des phénomènes d'hypercrinie ; mais lorsque vous employez des doses peu considérables, lesquelles ne produisent des effets que longtemps après leur introduction dans les premières voies, elles le doivent à ce qu'elles ont été sécrétées par le foie, éliminées avec la bile, et sont venues ensuite produire leurs effets habituels.

Par où s'éliminent les acides? Nous avons vu qu'il y a deux humeurs qui sont acides : c'est la sueur la principale au point de vue des acides, et l'urine ensuite; donc, les acides s'éliminent par la sueur et par l'urine.

Ainsi, c'est une méthode vulgaire dans le nord et partout (le mode seul diffère) : tremper un fer rouge dans une chope de bière ; ce fer produit une ébullition qui laisse à la suite une bière aigre (j'en ai goûté : c'est désagréable, mais on considère cela comme délicieux), qui, bue chaude, détermine une sueur abondante. Là où il y a du vin on emploie du vin aigre.

N'est-il pas curieux de voir qu'à la faveur des règles de la physiologie appliquée, on arrive à comprendre des pratiques vulgaires et dont rient les médecins lorsqu'ils n'en comprennent pas la raison. Vous n'en rirez plus, maintenant que vous savez que l'acide acétique va s'éliminer par les glandes sudoripares, exciter la sécrétion de ces mêmes glandes et déterminer de la démangeaison et des rougeurs.

Les acides s'éliminent également par les glandes rénales, de telle sorte qu'en introduisant dans l'économie de l'acide phosphorique on peut augmenter l'acidité de l'urine et faire d'une urine neutre une urine acide.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON

Elimination des médicaments (suite).

Influence des masses, applications pratiques, de la forme sous laquelle se fait l'élimination, état intact, état plus ou moins transformé.

MESSIEURS,

Il faut que je vous parle maintenant de l'influence des masses sur la rapidité de l'élimination. Lorsqu'il s'agit de substances hétérogènes, c'est-à-dire qui ne sont pas analogues à celles de l'économie, une très petite dose peut, à la rigueur, être tolérée ; elle passe pour ainsi dire inaperçue. Supposez 10 centigrammes d'iodure de potassium, il n'y aura ni accroissement de la sécrétion rénale, ni apparition d'iodure dans cette sécrétion ; mais au fur et à mesure que la quantité de la substance augmente, vous voyez s'accroître la rébellion des organes, qui s'en emparent pour la rejeter avec une grande énergie. Et alors vous voyez l'apparition presque instantanée des substances actives dans les produits de sécrétion. C'est ainsi que, lorsque vous introduisez un gramme d'iodure de potassium, c'est presque instantanément, au bout de trois, quatre minutes, qu'on le trouve dans la sécrétion urinaire. Par conséquent, vous voyez là une influence considérable de la part de la dose, relativement à la tolérance de l'économie. Eh bien, c'est ce qui vous explique pourquoi, étant donnée une dose considérable d'une substance introduite à la fois dans l'organisme, vous voyez dans les premiers moments, disons dans les premières heures, des quantités considérables de cette substance être éliminées, tandis qu'au contraire ce qui restera sera éliminé dans un nombre d'heures bien plus

considérable. Vous aurez vu s'éliminer la moitié de l'iodure dans les trois ou quatre premières heures; la seconde moitié ne le sera que dans les 24 heures suivantes.

Donnez du sulfate de quinine; beaucoup de médecins donnent $0^{gr},50$ à la fois. Lorsque ces doses élevées ont été introduites, l'apparition dans les urines se fait au bout de 20 minutes, et il en passe beaucoup dans les quatre ou cinq premières heures; puis l'élimination se ralentit, et enfin, le troisième jour, on rencontre une certaine quantité d'alcaloïde dans les urines; mais on constate qu'elle est très minime, et que l'élimination se prolonge d'une manière qui n'aurait pas été prévue, si on n'avait pas su la loi qui veut que l'élimination soit d'autant plus rapide que la masse qui sature l'économie est plus considérable.

Les substances homogènes, de leur côté, peuvent être tolérées en assez grande quantité; ce n'est que lorsqu'elles arrivent à être en quantités énormes, qu'elles commencent à être éliminées. On peut injecter beaucoup de chlorure de sodium sans qu'il manifeste sa présence par un excès de chlorure dans les urines, mais il arrive un moment où cet excès se traduira par le passage d'une plus grande quantité dans les urines.

Il en est de même pour le sucre. Vous savez ce qui se passe pour les gens prédisposés au diabète : s'ils mangent une quantité modérée de sucre, il n'y aura pas de retentissement notable sur la sécrétion urinaire; si au contraire ils mangent beaucoup de matières sucrées, ce sera le contraire. De même pour les albuminuriques : si, par exemple, ils mangent, comme l'a fait Cl. Bernard, douze œufs durs, ils pisseront de l'albumine. De même, ceux qui mangent des bonbons en grande quantité peuvent devenir diabétiques momen-

tanés. Mais, je le répète, ce n'est que dans les conditions où la dose de substances homogènes est énorme, qu'on la voit passer dans les sécrétions avec plus ou moins de rapidité.

Les conséquences pratiques de tout ce que je vous ai dit relativement à la quantité de principes actifs ingérés à titre médicamenteux, peuvent en somme se résumer de la manière suivante :

Si vous voulez déterminer des effets topiques sur les émonctoires, il faut employer des substances qui soient très différentes de celles de l'économie et les employer à hautes doses à la fois.

Si vous voulez, au contraire, produire des effets diffusés, et surtout des effets altérants, c'est-à-dire si vous voulez modifier d'une manière lente, soutenue, l'économie vivante, il faut employer des substances aussi voisines que possible des substances normales, en quantités très faibles, répétées et soutenues.

A la rigueur, avec des substances hétérogènes employées à doses très minimes, vous pouvez obtenir la tolérance et produire des effets métatrophiques, de même qu'avec des doses très massives d'une substance homogène vous pouvez déterminer des effets topiques sur les émonctoires. Mais la réunion de ces deux conditions : substance hétérogène et dose massive pour produire des effets topiques, substance homogène et dose très petite pour produire des effets diffusés et altérants, voilà les conditions qu'il faut tâcher de réaliser. Et on pourrait vous en donner des exemples démonstratifs.

Voici, je suppose, le mercure. Si vous l'employez sous forme d'iodure de mercure, vous produirez nécessairement des effets de sortie considérables ; il donne lieu très habituel-

lement du côté des glandes salivaires, de la bouche et des gencives, à des phénomènes de stomatite. Au contraire, le chlorure de mercure est une substance inoffensive pour la bouche, et qui ne donne pas lieu à ces phénomènes de sortie que produit le mercure métallique. Vous voyez qu'il y a là des applications intéressantes à faire.

De même, vous savez tous quel est l'avantage des eaux minérales pour produire ces effets lents, mais profonds, ces modifications du genre de celles que produisent les altérants. Ce sont les eaux minérales qui vous donnent le plus facilement tous ces phénomènes de changements trophiques. A la suite de la cachexie palustre vous avez recours aux eaux minérales, c'est-à-dire à des solutions qui ne renferment pas de grandes proportions de principes actifs, pour qu'à la longue elles déterminent des phénomènes généraux très considérables et très profonds. Je me borne à ces considérations, qui me paraissent suffisantes pour faire bien comprendre l'importance des distinctions que nous avons établies.

A propos des voies d'élimination, j'avais passé en revue les sels neutres, les métaux, les matières grasses, les résines, les acides, et je vous avais montré que, selon les indications de la physiologie, on pouvait deviner leur voie de sortie. Je n'avais plus, pour terminer cette énumération, à vous parler que des substances gazeuses ou au moins volatiles, des gaz et des vapeurs.

Quelles sont les voies d'élimination que vous pouvez assigner d'avance aux substances volatiles, gazeuses? Ces voies d'élimination sont tout indiquées : ce sont celles par lesquelles s'échappent les substances de même sorte, c'est-à-dire les voies respiratoires d'un côté, les glandes sudoripares

de l'autre; ces annexes de l'appareil respiratoire donnant issue non seulement à des substances volatiles, comme les acides gras, mais même à de l'hydrogène sulfuré, à de l'acide carbonique.

En même temps ces glandes prennent à l'atmosphère les gaz qui le composent, et en particulier l'oxygène, qui sert ensuite à alimenter la combustion respiratoire. Je ne dis pas que ce phénomène soit immense, mais il est notable. C'est par ces deux issues que vont sortir les substances volatiles et gazeuses.

Ainsi l'acide carbonique, l'hydrogène sulfuré et phosphoré et ses dérivés, les essences fluides, de même que les camphres proprement dits, celles des labiées et des composées, l'alcool et une foule d'autres substances qui sont également volatiles, l'éther et beaucoup d'anesthésiques, les alcaloïdes volatils : voilà des substances qui s'éliminent particulièrement par la voie respiratoire et par la voie cutanée, ou du moins par une partie des glandes de la peau. Je le répète, l'expérience vous montre cela; mais la règle que nous avons formulée vous aurait permis d'annoncer que c'était là la double voie que suivaient les matières gazeuses ou volatiles.

Faisons quelques applications thérapeutiques. Si vous voulez exciter la sécrétion urinaire, à quoi aurez-vous recours? à des substances volatiles, gazeuses? Non; mais vous savez par où passent l'urée et tous les sels neutres, et même les substances salifiables, les acides capables de prendre au passage de la soude pour devenir des sels; telle l'urée elle-même et la cantharidine. Ces substances-là passeront par les voies urinaires, et par conséquent ce sont elles qui vous serviront à exciter la sécrétion des glandes rénales.

Pour exciter la sécrétion biliaire vous aurez recours à des résines. Ainsi la plupart des résines sont des substances drastiques et passent par le foie; une fois là, elles provoquent la sécrétion biliaire. De même les métalloïdes, les métaux. Je vous ai cité encore tout récemment des expériences nouvelles qui mettent en relief ce caractère des métalloïdes et de l'arsenic en particulier, qui est très voisin des métaux et qui se distingue à peine de l'antimoine. Voilà les substances qui, en effet, provoquent le plus énergiquement la sécrétion biliaire.

La sécrétion salivaire sera provoquée par les sels neutres: le chlorate de potasse.

La sécrétion sudorale? D'avance vous recommandez les substances volatiles. Par conséquent, lorsque dans les substances alimentaires il se rencontrera des acides gras, comme dans le fromage, il y aura une excitation de la peau. C'est assez vous dire que ce genre d'aliments devra être évité toute les fois que vous aurez affaire à des affections cutanées irritatives. De même aussi vous pouvez employer des substances gazeuses proprement dites.

Vous exciterez la sécrétion lactée par les féculents, le sucre, les corps gras, les aromates même; c'est par là que s'éliminent les substances de cet ordre, et le lait lui-même doit souvent une partie de ses qualités à l'arome qu'il présente; cela est tellement vrai, que des laits excellents au point de vue de leur composition chimique microscopique sont souvent mal tolérés par les enfants dans un certain nombre de cas, et des laits en apparence moins bons, moins riches, mais beaux au point de vue de la forme et de la petitesse des globules, pourront être bien tolérés s'ils présentent un arome particulier.

Vous voyez qu'il y a des règles qui deviennent de plus en plus évidentes et plus importantes.

Je suppose que vous ayez le dessein de modifier un catarrhe des voies respiratoires et l'état d'irritation qui peut exister de ce côté dans un certain nombre d'affections. Eh bien, à quoi aurez-vous recours? A des substances aromatiques, mais volatiles. Ainsi vous emploierez des essences, et parmi les essences vous ferez choix de celles qui ne sont pas résinifiables. Ici, il y a quelque chose d'intéressant à vous dire ; c'est que les essences qui ne sont pas résinifiables, ce sont des essences qui probablement sont oxygénées. Ainsi prenez les camphres : ils ne s'oxydent pas, ils sont oxygénés. Il y a des camphres fluides, tels que l'huile essentielle de cajeput, tels que l'essence d'eucalyptus. Ces essences, qui sont oxygénées, ne s'oxydent pas ou presque pas, et alors elles passent presque tout entières par les voies respiratoires. Et si vous avez à agir sur ces voies, c'est à elles que vous aurez recours.

Les autres essences ne se brûlent pas complètement, mais elles se brûlent en grande partie, et surtout l'essence de térébenthine et le baume du Canada. Ces essences-là se résinifient avec une extrême rapidité, de même que celle de copahu. Aussi ne sont-elles bonnes que pour les voies urinaires.

Si vous avez affaire à des troubles de la sensibilité des voies respiratoires, si vous voulez modifier une toux, à quelle espèce de stupéfiants aurez-vous recours? Vous devrez donner la préférence aux stupéfiants volatils, qui auront une action sur le système nerveux et une action au moment de leur élimination. Aussi les alcaloïdes fournis par les ombellifères sont-ils préférables aux autres, parce

qu'ils jouissent d'une faculté de volatilisation plus grande. Aussi vous voyez quels bienfaits on a retirés du sirop de belladone dans la coqueluche : il agit beaucoup plus que le sirop de morphine. Voyez aussi quels bons résultats donnent les plantes de la famille des ombellifères, telles que la Phellandrie aquatique, qui a pu être considérée par Sandras comme une sorte de panacée des affections de poitrine : c'est un modificateur de la sensibilité morbide dans ces cas.

Je vous en dirai autant de la conine et de la conicine, le jour où nous aurons de bons produits analogues à ceux de Christison.

Voulez-vous agir sur un catarrhe des voies urinaires? vous avez recours à des substances analogues, mais ayant des qualités différentes. Ainsi vous emploierez précisément toutes les essences qui se résinifient très vite et qui, passant à l'état d'oxyde et se combinant avec les acides, deviennent de véritables sels ; vous les administrerez de préférence, parce qu'elles passeront en grande quantité par les voies urinaires. C'est pour cela que le copahu jouit d'une si grande efficacité contre le catarrhe de la vessie ou de l'urètre. C'est pour cela que le baume du Canada est aussi un si bon moyen ; tandis que vous n'avez presque rien, dans ces cas, avec l'eucalyptus, l'essence de myrthe, non plus qu'avec les autres essences qu'on peut appeler des camphres fluides.

Si vous voulez agir par des moyens de stupéfaction, vous aurez recours plutôt à des alcaloïdes fixes qu'à des alcaloïdes volatils, à la morphine plutôt qu'à l'atropine ou aux alcaloïdes des ombellifères.

Un mot sur les changements que subissent les substances médicamenteuses à la traversée des émonctoires. Ces changements sont peu connus. Il est très probable qu'une partie

de ceux qu'on supposait autrefois avoir lieu dans le sang se produisent, ou dans la trame organique, ou à la traversée des émonctoires. Mais nous ne pouvons que le supposer; cela n'est pas démontré.

Au moment où une substance s'échappe du sang pour pénétrer dans les organes d'élimination, alors elle se sépare de l'albumine. Voilà une première modification. Il arrive aussi que dans ces sécrétions, où elles sont mêlées à d'autres substances normales, elles rencontrent des acides qui les mettent en liberté — exactement comme l'acide phosphorique met en liberté l'acide urique; c'est ce qui arrive pour un certain nombre de substances éliminées par les voies rénales. Lorsque des substances sont constituées par des métalloïdes n'ayant pas une grande affinité pour les bases, il peut en résulter la mise en liberté de ces métalloïdes, et c'est ce qui fait que lorsque des malades prennent de l'iodure ou du bromure de potassium, le médecin qui a l'odorat très fin peut le reconnaître. Le même fait se passe dans les pommades faites d'axonge et d'iode; elles deviennent brunes et exhalent l'odeur d'iode. Dans la respiration, c'est l'acide carbonique qui met l'iode en liberté, de manière à déterminer une odeur d'iode très évidente pour les odorats délicats.

Mais je vous ai dit que les substances suivaient une voie qui était déterminée d'avance, et que cette voie était en rapport avec celles que suivaient les substances analogues ou semblables. Il y a des circonstances dans lesquelles cette règle subit des exeptions très notables : des substances qui avaient l'habitude de suivre une certaine direction ne la suivent plus, et d'autres sont forcées de se rendre dans certains émonctoires où on ne s'attend plus à les trouver.

Ce sont là des faits très intéressants, dont je connais un certain nombre d'exemples. Très probablement ces faits sont plus nombreux qu'on ne le suppose aujourd'hui, puisqu'il y en a que je découvre encore de temps en temps.

J'ai montré que le bromhydrate de quinine ne donne pas lieu aux mêmes phénomènes d'intoxication, d'ivresse quinique que le sulfate de quinine, et il est infiniment probable qu'il ne suit pas la voie du nerf acoustique. Partant de cette observation, des médecins étrangers, en Angleterre et à Vienne, ont eu l'idée de donner concurremment avec le sulfate de quinine de l'acide bromhydrique en dissolution; et ils ont remarqué que sous l'influence de cette présence de l'acide bromhydrique dans l'économie, bien qu'il n'ait pas été combiné avec la quinine, les phénomènes d'ivresse quinique qu'on observe habituellement ne se présentent pas: comme si l'acide avait mis son veto et empêché le sulfate de produire tous les phénomènes de la maladie de Ménière. Voilà un fait qui serait très curieux, s'il se vérifiait; mais je mets un grand point d'interrogation, parce que je ne suis pas encore parvenu à établir la réalité de ce phénomène. Il paraît évident à quelques praticiens étrangers, mais en général nous nous fions plus à nous-mêmes; c'est ce qui fait que je mets ici une certaine réserve.

Mais voici d'autres exemples : il est certain que la présence du camphre dans la circulation empêche la cantharidine de produire ses effets ordinaires sur l'appareil urinaire. C'est-à-dire que si on administre du camphre à l'intérieur, il y aura moins de ces phénomènes de cantharidisme réno-vésical qu'il n'y en a dans des conditions différentes. Voilà ce que l'expérience a démontré. Mais je ne veux pas dire que le camphre appliqué sur un vésicatoire soit un bon moyen.

C'est bien, si vous voulez, un moyen d'empêcher le cantharidisme, mais c'est parce que le camphre ainsi employé s'oppose à l'action de la cantharidine, et que, plus on met de camphre, moins le vésicatoire prend. Je vous détourne donc tout à fait de l'idée d'employer le camphre en application sur la surface de l'emplâtre vésicant. Mais c'est tout autre chose lorsqu'on introduit le camphre par la voie stomacale ou pulmonaire : là, alors, c'est un moyen excellent.

On se demande comment il se fait que le camphre s'oppose au passage de la cantharidine dans les urines; c'est que probablement il se fait une sorte de combinaison entre le camphre et le principe actif de la cantharide; or, le camphre ne passe pas par les reins. Ainsi on en introduit des quantités considérables et on n'en retrouve pas du tout dans les voies urinaires. Au contraire, il s'exhale par les voies respiratoires, par les glandes sudorifères. Mais comme il ne traverse pas les reins, il s'oppose à ce que d'autres substances avec lesquelles il s'est associé les traversent. Ici vous pourrez encore, je dois vous le dire, mettre un point d'interrogation sur l'interprétation du phénomène.

Mais voici un autre fait d'un ordre différent et qui est très intéressant. Vous donnez à un sujet du fer, sous une forme quelconque : vous lui donnez un sel de fer soluble avec des acides végétaux, des acides minéraux, du perchlorure de fer, du tartrate ferrico-potassique ; vous ne trouvez trace de fer ni dans les glandes salivaires, ni dans les produits de leur sécrétion. Au contraire : vous savez que la voie première dans laquelle s'engage l'iodure de potassium, c'est la voie des glandes salivaires; il passe aussi par les urines. Eh bien, chose curieuse, quand vous associez le fer à l'iode, que vous donnez de l'iodure de fer, ou quand vous donnez une solu-

tion ferrugineuse associée à de l'iodure de potassium, vous trouvez du fer dans la salive. L'iode a forcé le fer à passer par là. Ces faits sont très intéressants, ils sont peu connus : c'est à l'avenir et à vous qu'il appartient de chercher dans cette direction. Je vous ai donné quelques exemples, ils sont suffisants pour vous montrer la réalité des faits; il semble que s'ils étaient mieux connus, plus nombreux, s'ils pouvaient être catégorisés, si l'interprétation que j'essaye était juste, on pourrait savoir d'avance comment il faudrait associer les substances pour les forcer à passer par telle voie qu'on voudrait et pour leur interdire à l'occasion leurs voies normales. Vous voyez qu'il y aurait intérêt réel à la connaissance de ces faits nouveaux.

Les substances sont éliminées en quantité plus ou moins considérable, mais jamais on ne les retrouve intégralement dans les émonctoires ou dans les produits de sécrétion. Ordinairement il en manque une certaine quantité. Cela tient-il à l'imperfection de nos moyens pour retrouver les substances actives, ou bien à ce qu'une portion de la substance est détruite dans l'intérieur de l'organisme? Les deux choses existent.

Il est très difficile de retrouver des substances même minérales dans les produits de sécrétion. Nous savons qu'il passe un peu de mercure et un peu de plomb dans les urines; cependant il y a un certain nombre de chimistes qui, s'étant livrés à l'analyse de ces sécrétions pour y retrouver une quantité plus ou moins notable des métaux qu'ils savaient avoir été introduits, ne sont pas parvenus à en démontrer l'existence. Par conséquent on ne peut pas étudier la forme sous laquelle s'éliminent ces substances. Mais il y a quelque chose qui s'impose, ce sont les lois de la phy-

siogie; or elles exigent qu'une certaine partie des principes introduits soit altérée, modifiée et même plus ou moins complètement détruite.

Voici quelles sont les trois divisions principales que nous offrent les faits à cet égard.

Lorsque nous avons affaire à des combinaisons très stables, à des substances minérales particulièrement, quelquefois même à des substances organiques, ou bien lorsque les affinités sont extrêmement faibles, la substance peut passer absolument inaltérée. Elle est retrouvée telle.

Un autre cas : si les combinaisons sont très instables, si nous avons affaire à des substances organiques plutôt qu'à des substances minérales, si les affinités sont très puissantes, il arrivera au contraire que la plus grande partie de cette substance pourra être altérée, modifiée de différentes façons ou même plus ou moins complètement détruite.

Enfin, il y a le cas intermédiaire, où, avec un certain degré d'affinité, la substance pourra être en partie altérée et se retrouver en partie inaltérée et telle qu'elle avait été introduite.

Je m'en vais passer en revue les différentes catégories qui se rapportent à ces trois groupes.

D'abord, je vais vous parler des substances qui passent en entier et presque intactes. Ce sont les carbonates, les nitrates, les sulfates, les silicates de potasse ou de soude, c'est-à-dire les sels alcalins. Ces sels passent absolument inaltérés. Le sulfate de protoxyde de fer passe complètement inaltéré, contrairement à ce que vous pourriez croire, tandis que le sulfate de peroxyde de fer se réduit. Le ferrocyanure jaune de potassium passe inaltéré, le cyanure rouge passe à l'état de cyanure jaune. Le sulfocyanure passe inaltéré,

l'alun, les chlorures, les bromures, les iodures aussi. Il y a même des substances organiques qui passent inaltérées : ainsi les principes colorants de l'indigo, de la rhubarbe, de la gomme-gutte, les résines des conifères, des térébenthacées, des légumineuses, ainsi la résine de copahu. Les acides sulfurique, nitrique, chlorhydrique, phosphorique passent également inaltérés.

Il y a même des substances organiques, des alcaloïdes, qui jouissent de la singulière propriété de pouvoir passer sans s'altérer dans l'économie, de pouvoir se retrouver à peu près en totalité. L'expérience n'a pas été faite d'une manière scientifique, mais vous allez voir que cependant ce que nous apprenons par les récits des voyageurs et des médecins est suffisamment caractéristique. Il y a des substances qui s'altèrent si peu, que les produits de sécrétion des sujets qui ont été soumis à l'action de ces alcaloïdes reproduisent les effets de ces mêmes alcaloïdes. Ainsi vous connaissez tous probablement la fausse oronge, qui est couverte de mouchetures blanches à sa surface.

Cette fausse oronge, sur laquelle on a fait de très nombreuses expériences, renferme un alcaloïde qui est un poison énergique. J'en ai cependant mangé, parce que je voulais savoir ce que tout cela faisait; mais je dois dire que, dans certains cas, j'ai constaté des effets gastro-intestinaux désagréables.) C'est en même temps une substance inébriante par excellence, qui donne une ivresse comparable à celle de l'alcool ou à celle du tabac. Dans les pays déshérités, tels que les contrées les plus septentrionales de l'ancien continent, c'est-à-dire en Sibérie et jusque du côté des Kouriles, il y a là de vastes étendues de pays dans lesquelles manquent les substances qui peuvent enivrer et dans lesquelles la fausse oronge

considérée comme quelque chose de délicieux. Dans ces pays on emploie la fausse oronge pour se griser. Toutes les peuplades de l'ancien continent mangent et préparent une liqueur dans laquelle se trouve cette substance en quantité considérable. Mais voici où commence le caractère étrange du fait qui a été raconté par des observateurs dignes de foi. C'est que, quand un de ces hommes s'est grisé avec la fausse oronge et qu'il vient à rendre un liquide qui en est imprégné, il ne manque pas de se trouver à côté de lui un autre amateur qui ramasse ce fluide tout chaud et qui se grise avec. Il paraîtrait même qu'il y aurait plusieurs générations passant ainsi l'une après l'autre, partageant le plaisir sans avoir partagé la peine, c'est-à-dire sans avoir pris soin de fabriquer la fameuse liqueur enivrante. Ces faits, constatés par des voyageurs, sont très intéressants à notre point de vue, c'est-à-dire au point de vue de la fixité inébranlable de certaines substances, même de nature organique, qui non seulement traversent l'économie sans y avoir à peu près rien laissé de leur matière, puisque ce qui a enivré l'un peut enivrer l'autre, mais encore sans y avoir subi d'altération.

Il y a d'autres substances qui, à la traversée de l'organisme, subissent une modification partielle, et en partie aussi sortent inaltérées. Puis enfin, il y a une troisième catégorie de substances qui sont en grande partie décomposées et détruites. Seulement, il importe de distinguer ici, parmi les modifications que subissent les substances, deux groupes :

Tantôt elles subissent simplement des modifications isomériques, comme je vous l'ai dit relativement à la quinine, qui sort à l'état de quinidine ou quinicine; tantôt il y a ces différentes modifications que j'ai décrites à l'occasion : ces combinaisons avec des corps nouveaux, ces copulations, lorsque

des acides sont formés aux dépens d'une essence, par exemple du glycol. Il y a ensuite les dédoublements, les réductions proprement dites, qui ne sont que des dédoublements effectués aux dépens de l'oxygène. La quinine, par exemple, pendant combien de temps n'a-t-on pas cru qu'elle ne subissait aucune altération, et qu'on pouvait la retrouver en totalité! Je laisse de côté ces faits pour m'arrêter aux oxydations. Ces oxydations amènent, par une progression plus ou moins rapide, la substance de l'état le plus inférieur d'oxydation jusqu'à l'état le plus avancé, c'est-à-dire jusqu'à la transformation d'une substance organique en eau et en acide carbonique. De même, je vous dirai que quand il s'agit, par exemple, de l'hydrogène, cela le conduit jusqu'à devenir de l'acide sulfureux et de l'eau. Ce sont ces dernières altérations-là qui nous intéressent dans ce moment-ci, puisqu'elles amènent la destruction de la substance.

Je vous disais qu'il y avait des substances qui subissaient partiellement cette altération, et d'autres en totalité. Voici, par exemple, des substances qui sortent en partie brûlées et en partie intactes : ce sont les essences, qui sont des hydrogènes carbonés. Celles qui sont à la fois constituées par des carbures d'hydrogène et de l'oxygène appartiennent plutôt à la précédente catégorie; elles résistent tellement, qu'on pourrait les retrouver presque en totalité. Les essences sulfurées s'altèrent assez facilement : le soufre s'oxyde, les essences s'oxydent de leur côté, et elles sortent en grande partie altérées et détruites. Les essences fournies par les asperges sont des essences qui partiellement brûlent, partiellement résistent; on peut en dire autant même de l'huile d'amandes douces. Le tanin est encore dans ce cas : c'est un glycoside ; il produit d'abord de l'acide gallique, là il devient

de l'acide pyrogallique; l'eau de Javelle s'oxyde partiellement. Je vous citerai dans cette classe l'alcool.

Vous savez qu'on a beaucoup différé sur la destinée qu'il subissait. D'abord, jadis, on admettait qu'il brûlait et devenait finalement de l'eau et de l'acide carbonique. Mais sont venus Maurice Perrin, Lallemand, etc., qui ont déclaré que l'alcool traversait l'économie sans s'altérer, qu'on le retrouvait, et que par conséquent tout ce qu'on avait cru était une pure illusion. Il faut distinguer deux cas. Il mérite d'être placé dans la série intermédiaire. Les conditions de son altération et de sa persistance sont faciles à comprendre. Si vous introduisez très peu d'alcool, il ne passe pas inaltéré. Jamais vous ne verrez l'haleine de quelqu'un qui a bu très peu de vin embaumer l'acétone ou l'aldéhyde. Par conséquent, de petites quantités d'alcool introduites dans un organisme normal brûlent, disparaissent; au contraire, si vous introduisez des proportions considérables, il sort en grande partie inaltéré : c'est alors qu'on pourrait faire brûler une lampe avec l'alcool de l'haleine; mais ce sont là des conditions qui sont loin de l'administration hygiénique ou thérapeutique.

VINGT-HUITIÈME LEÇON

Elimination des médicaments.

Oxydations dans l'organisme, des variations d'action des substances médicamenteuses, rôle des médicaments, rôle de l'organisme.

MESSIEURS,

J'arrive à vous parler aujourd'hui des substances qui sont en majeure partie brûlées, et qui par conséquent sont en majeure partie détruites dans le sens où nous l'entendons, puisque nous savons que rien ne se perd ou ne se crée, sinon la forme.

Il y a un certain nombre de substances qui passent absolument brûlées, qu'on ne retrouve plus en aucune proportion, pour ainsi dire, car cela n'est jamais vrai d'une manière absolue ; mais qui ne se trouvent qu'en très minime proportion inaltérées. Je vous ai dit dans la dernière séance que l'hydrogène sulfuré passait partiellement inaltéré, on peut le recueillir dans les voies respiratoires ; il y en a cependant une certaine proportion qui passe à l'état d'acide sulfureux. Eh bien, les sulfures de potassium et de sodium brûlent bien davantage. C'est encore ici une règle générale qui a été découverte par Chevreul, appliquée par Wœlher, et dont nous connaissons des exemples dans la thérapeutique et même dans l'hygiène : c'est que la présence d'un alcali favorise les combustions. Par conséquent, un acide qui n'est point brûlé seul brûlera davantage s'il est en combinaison avec une base alcaline; donc, le sulfure de potassium brûle plus que de l'hydrogène sulfuré et passe à l'état de sulfate de potasse. Les acides organiques, lorsqu'ils sont à l'état de liberté, brûlent

un peu, mais imparfaitement et très lentement. Au contraire, ainsi que Wœlher l'a montré, que Mialhe l'a établi sur des faits nouveaux, lorsque ces mêmes acides végétaux sont combinés avec des bases alcalines, même avec la chaux, mais surtout avec la soude et la potasse, ils brûlent avec une extrême facilité, se transforment en acide carbonique et en eau, et alors, au lieu de citrate, de tartrate de potasse ou de soude, on recueille dans les urines du carbonate de potasse ou de soude. Cela nous explique l'action des cures de raisin, de cerises, de fraises, qui est tout à fait identique, au point de vue de l'alcalinisation des humeurs, à l'action du bicarbonate de soude ou d'une cure de Vichy et de Vals. Ces substances brûlent presque complètement, et même, on peut le dire, complètement, car on ne les retrouve jamais à l'état d'acide citrique ou malique; mais elles brûlent avec une certaine lenteur, qui est croissante dans l'ordre où je vous ai énoncé ces acides. Ce qui brûle le plus vite, c'est l'acide le plus normal, l'acide acétique; ensuite les acide citrique, malique; mais l'acide oxalique brûle avec beaucoup plus de lenteur, d'autant plus qu'il forme dans les émonctoires des combinaisons presque insolubles avec la chaux, et qu'alors en résulte une inaltérabilité que n'acquièrent pas les autres acides. Voilà donc l'ordre dans lequel ces substances brûlent.

Je dois vous signaler maintenant un fait de même ordre que celui de ces corps vecteurs, dirigeants, qui impriment une modification en rapport avec leur propre nature; tandis que le tartrate de potasse brûle si facilement qu'on le récolte en totalité à l'état de carbonate, au contraire, lorsque l'on a affaire à un tartrate double de potasse et de nickel, la combustion n'a pas lieu. Le nickel empêche l'acide tartrique de

brûler, bien qu'il soit partiellement combiné avec la potasse. Il est bon de connaître ces faits, parce qu'ils aideront certainement, lorsqu'on aura induit de leur considération les faits généraux, à comprendre un certain nombre de faits encore obscurs aujourd'hui.

Mais ces deux catégories de corps, les uns brûlant partiellement, les autres brûlant presque en totalité, n'en font véritablement qu'une seule; ce n'est qu'une affaire de facilité avec laquelle la combustion s'établit; il n'y a pas de différence fondamentale, tellement que vous pourrez placer tour à tour et réciproquement un corps de la seconde catégorie dans la première, où nous supposons que la combustion est imparfaite, en faisant varier tout simplement les doses que vous introduisez à la fois dans la circulation.

Voici par exemple l'alcool, dont je vous ai parlé, mais sur lequel je veux insister. Ceci est une question des plus intéressantes : on disserte beaucoup, et les dissentiments les plus profonds existent entre les observateurs sur la question de savoir ce que devient l'alcool dans l'économie. Les uns, vous le savez, disent que l'alcool est un aliment combustible, respiratoire, qu'il vient s'ajouter à toutes les autres substances ternaires que nous introduisons à titre d'aliments, c'est-à-dire aux matières sucrées et aux matières grasses, qui sont assurément le meilleur moyen de combustion. Les autres, au contraire, disent que l'alcool passe complètement inaltéré : Nous avons pu, disent-ils, le recueillir. Eh bien, les uns et les autres sont, je vous l'ai dit, dans le vrai. Seulement les premiers sont dans le vrai pour l'état pour ainsi dire physiologique, hygiénique et thérapeutique; les autres sont dans le vrai pour les conditions véritablement toxiques. Ainsi, je vous l'ai dit, quand on introduit beaucoup d'alcool,

il passe en grande partie inaltéré dans les sécrétions. on le retrouve immédiatement sous forme d'aldéhyde. Mais au contraire, quand on introduit très peu d'alcool, à dose physiologique, hygiénique, il est brûlé, probablement jusqu'à devenir de l'eau et de l'acide carbonique. Par conséquent, vous le voyez, on peut voir figurer tour à tour la même substance dans les deux catégories.

La quantité de principe actif retrouvée dans les sécrétions n'exprime donc, en somme, qu'une différence entre ce qui a été introduit et ce qui a été détruit. Et cette différence varie nécessairement suivant les conditions que nous avons indiquées : la combustibilité plus ou moins grande de la substance, son altérabilité, attendu qu'il y a un certain nombre de substances dont on retrouve une très petite quantité et qu'il y en a d'autres dont on retrouve 90 p. 100 : tels le chlorate de potasse, le sulfate de quinine, mais celui-ci avec les réserves faites. Il y a tous les intermédiaires entre ces extrêmes, des substances dont on ne retrouve presque plus rien, et d'autres dont on retrouve la presque totalité.

Quand on examine ces différentes substances à leur sortie, on s'aperçoit que les unes ont surtout subi un changement par l'oxygène, elles se sont oxydées; les autres se sont mises dans des combinaisons nouvelles organo-métalliques. Je vous ai cité des cas qui deviennent de plus en plus nombreux : ce sont ces substances qui, introduites à l'état d'hydrogènes carbonés ou de quelque chose d'analogue, substances ternaires tout au plus, contractent des combinaisons avec des substances azotées animales, qui sont des déchets organiques provenant des tissus, avec le glycocolle en particulier, et qui, constituant des combinaisons nouvelles beaucoup

plus solides qu'un grand nombre de ces mêmes déchets, les entraînent plus facilement au dehors et deviennent des moyens d'émonction capables d'enlever la matière peccante à l'économie, quand elle est saturée de principes qui ne sont pas complètement brûlés et qui ne peuvent pas en sortir. Ainsi, le premier exemple en ce genre a été l'acide benzoïque. On a vu qu'il se transformait en acide hippurique. Nous savons que cela résulte de la copulation de l'acide benzoïque avec le glycocolle. Les faits se multiplient, et l'on peut dire que toutes les substances qui sont des hydrogènes carbonés et qu'on appelle des essences, celles de térébenthine, d'eucalyptus, sont transformées partiellement en acides copulés semblables à l'acide hippurique. On les voit sortir à l'état de combinaisons azotées, et alors rendues presque méconnaissables au point de vue de leurs propriétés chimiques et organoleptiques. Il est évident pour moi que ce sont ces combinaisons qui donnent ces odeurs si particulières aux sécrétions, lorsque l'on a ingéré soit de l'essence de térébenthine, soit du baume du Canada, soit de l'essence de cajeput, ou le baume de copahu, odeur analogue à celle de la violette. Mais on n'obtient pas toujours l'odeur de violette. On a quelquefois celle de mélilot ou bien encore de vanille. Ce sont évidemment des acides copulés. Outre cela, vous voyez des substances qui sortent dédoublées : on a alors une réduction. Enfin, il y a des substances qui semblent passer inaltérées, qu'on retrouve presque en totalité dans les sécrétions, telles que la quinine, et qui ont subi une altération qu'il est difficile de constater, mais qu'il est facile de démontrer lorsque l'on vient à introduire cette même substance dans un organisme vivant, chez lequel elle ne produit plus aucun des phénomènes de

la quinine; c'est-à-dire que cette substance est rendue inerte.

Jusqu'ici nous ne nous sommes occupés que de la nature même des effets que produisent les différentes substances médicamenteuses ou toxiques. Mais il est important de chercher à nous rendre compte des circonstances qui font varier les effets physiologiques ou thérapeutiques.

Il y a deux grandes causes de variations de ces effets : la première, c'est la puissance de l'agent, qui est variable suivant les cas et les circonstances; la seconde est l'ensemble des particularités relatives à l'organisme, et qui peuvent se traduire par le mot : résistance de l'organisme.

La « puissance de l'agent médicamenteux » n'est pas une expression univoque; cela ne signifie pas qu'il soit toujours doué d'une vertu plus ou moins considérable et qu'il puisse toujours exercer une action calmante ou stimulante. Ce n'est pas ainsi que cela se passe : la puissance de l'agent est en rapport avec des conditions particulières d'énergie pharmacodynamique qui lui est inhérente.

Si nous étudions l'action des principes similaires qu existent groupés dans une même substance ou dans un groupe de végétaux qui agissent sensiblement de la même façon, voici ce que nous voyons. Si nous prenons de l'alcool, nous constaterons, après les expériences faites par Dujardin-Beaumetz en particulier, qu'il y a des alcools qui sont très énergiques, d'autres qui sont faciles à tolérer et avec lesquels tous les phénomènes d'intoxication sont moindres qu'avec les autres. L'alcool éthylique est extrêmement bon, humain, pour ainsi dire; l'alcool amylique, de pommes de terre, est excessivement toxique. Si nous prenons les solanées vireuses, nous trouvons encore là une

échelle graduée d'action physiologique en partant des alcaloïdes les plus puissants, tels que l'atropine et la duboisine, jusqu'à la daturine, la nicotine, la solanine, qui est le plus faible. Mais des faits analogues, des différences très notables, et même considérables d'intensité d'action pharmaco-dynamique se montrent également pour des substances qui sont constituées de la même façon ou qui sont essentiellement identiques, pour ce qu'on appelle des isomères.

Ce sont des substances métalliques ou métalloïdiques qui doivent à leur nature propre, indépendante de leur combinaison, leurs qualités organoleptiques, et par conséquent leur action physiologique; et ici nous trouvons, comme cause des modifications d'intensité d'action physiologique, la structure et la dynamisation. Je vais vous donner un exemple :

L'oxygène est un moyen de brûler; l'oxygène atmosphérique a des qualités comburantes que vous connaissez tous; il nous donne le moyen de brûler notre propre substance. Mais il y a un oxygène, allotropique comme on dit, qui est formé de trois molécules d'oxygène condensées et qui présente une dynamisation énorme, tellement qu'il devient un poison des plus énergiques, et je vous ai raconté quelques-uns des symptômes produits par lui sur moi-même. Eh bien, pour les substances isomères il y a aussi des différences considérables, telles, je le répète toujours, qu'il ne suffit pas d'avoir constaté l'isomérie pour admettre l'identité au point de vue physiologique. On ne pourra parler de cette identité qu'après l'avoir constatée; je vous ai parlé déjà de la glycose du diabète et de celle du raisin. Prenez les isomères du quinquina, c'est la même chose : nous avons d'un côté la quinine, qui est d'une puissance extrême, de l'autre la quinidine et la quinicine, qui ne

sont rien ; nous avons d'un autre côté la cinchonidine, qui est presque l'égale, peut-être l'égale, je n'ai pas encore assez d'expériences, de la quinine, de l'autre la cinchonine et la cinchonidine, qui ne sont rien. Ces substances sont isomères, mais l'arrangement moléculaire est différent. Dans la série des caféines : caféine du café, du thé, du maté, de la Paullinia, il y a des différences considérables. Ainsi mes expériences dernières montrent que ces substances, qui sont constituées exactement de la même façon, qui sont, pour les chimistes, identiques, sont des substances qui ont des manières différentes de se comporter. C'est ainsi que la guaranine est beaucoup plus active au point de vue de ses effets diurétiques que la théine et la matéine. Par conséquent, vous le voyez, ici encore, dans ce groupe, il importe de tenir compte de la structure et de la dynamisation pour expliquer les effets des substances.

Il y a aussi des conditions d'un autre ordre, qui expliquent l'activité des substances médicamenteuses, l'état de division mécanique, l'état naissant que j'en rapproche; il y a enfin la condition d'être libre ou combiné. Il est clair que ce n'est pas la même chose pour une substance d'être engagée dans une combinaison ou d'être libre de pénétrer dans les combinaisons qui s'offrent à elle, lorsqu'elle arrive dans l'intérieur de l'organisme. Par exemple je vous citerai ces faits :

Le soufre se présente à nous dans les pharmacies sous deux formes principales : tantôt c'est du soufre sublimé, qu'on a pu laver ou non ; tantôt c'est du soufre précipité, ce qu'on appelle du magister de soufre. Le soufre sublimé se dissout moins facilement, l'autre se présente sous forme d'une poudre impalpable de couleur pâle, à peine jaune ; elle est presque blanche. Eh bien, cette dernière variété se dissout mieux et, par conséquent, pénètre mieux par voie d'absorption dans

l'organisme. Voyez maintenant l'arsenic combiné avec l'oxygène ou l'acide arsénieux, ou bien combiné avec une base, telle que l'arséniate de potasse ou de soude : ces substances ont une activité très grande qui n'est pas peut-être en rapport avec leur solubilité. Au contraire je vous ai montré par un exemple étrange, presque impossible à comprendre, que l'acide cacodylique, qui est formé par du méthyle dans lequel une certaine proportion d'hydrogène était remplacée par de l'arsenic, qui renferme plus de 54 p. 100 d'arsenic, ne produit aucun effet sur le tube digestif et presque aucun effet toxique. Il est probable que cela tient à la résistance très grande qu'il offre à l'absorption, car je vous montrerai tout à l'heure qu'il y a d'autres faits analogues obtenus par une voie un peu différente, par l'incorporation pure et simple dans une matière inerte.

Outre cela, outre la constitution de la substance active, il y a aussi la question de quantité. Sans doute, il est facile de le comprendre, tout le monde croit pouvoir le deviner, l'intensité d'action d'une substance médicamenteuse doit être en rapport avec la masse. Eh bien, il y a de grandes réserves à faire à cet égard, et je vous montrerai tout à l'heure que dans de certains cas il semble que l'action soit en raison inverse de la masse. En tout cas, soyez prévenus qu'il ne s'agit pas de la masse qu'on a introduite dans les premières voies pour la soumettre à l'absorption ; qu'il ne s'agit pas de la masse qui a pu traverser l'organisme, et qui peut être énorme si l'introduction a duré très longtemps : il s'agit de la masse qui est présente à un moment donné dans la circulation, dans les parenchymes, et qui par conséquent est en mesure d'agir. Je puis dire avec tout le monde, et comme quiconque aurait pu le deviner, que sans doute il y a

une proportion directe entre la quantité de la substance active introduite dans les premières voies et les effets de cette substance, à la condition qu'elle soit dans un état favorable à l'action ; mais vous allez voir que cet état ne se réalise pas toujours, et qu'il y a un grand compte à en-tenir pour expliquer la plus ou moins grande activité des substances sous une certaine masse.

Voici, par exemple, la solubilité : elle joue un très grand rôle ; la même substance pourra, suivant qu'elle est présentée dans des conditions de solubilité ou d'insolubilité, produire des effets nuls ou considérables. Le kermès, la magnésie sont dans ce cas.

Pour la magnésie, cela est facile à comprendre, elle n'agit pas par elle-même ; il faut qu'elle se dissolve, qu'elle devienne du carbonate de magnésie avec excès d'acide pour qu'elle soit un peu active. Mais habituellement elle se transforme en acétate et en d'autres sels, par suite de la présence d'acides plus ou moins énergiques.

Le kermès, c'est un peu moins connu. Chacun s'étonne, ayant un excellent kermès, d'obtenir des effets tellement aléatoires, que beaucoup y renoncent. Le kermès agira beaucoup si vous l'introduisez concurremment avec un acide. Si vous administrez à un sujet qui a une pneumonie ou un catarrhe capillaire, une affection thoracique plus ou moins grave, du kermès accompagné simplement d'un peu d'eau gommée ou d'une tisane plus ou moins mucilagineuse, s'il n'y a pas d'acide dans les premières voies il pourra passer presque inaperçu. Si au contraire vous donnez un peu de limonade vineuse, du vin un peu jeune, oh alors, le kermès fera merveille ; avec des quantités qui ne sont pas très considérables vous obtenez des effets qui se rapprochent de ceux du

tartre stibié. Le calomel présente des particularités analogues.

D'une manière générale, on peut dire que quand les conditions sont favorables à l'absorption les effets sont considérables; dans le cas contraire ils sont nuls ou au moins très atténués.

Cherchons dans d'autres circonstances les conditions de l'activité plus ou moins grande des substances médicamenteuses. C'est une question que vous aurez à vous poser, de savoir si vous devez diluer beaucoup une solution pour la rendre active, ou la concentrer. Il y a là quelques règles générales à vous tracer. On peut dire qu'une solution passablement concentrée s'absorbe plus vite, pénètre plus rapidement, produit des effets plus considérables; qu'une solution trop étendue, trop diluée produit des effets médiocres. Cependant il y a des remarques à faire à cette règle.

Si la solution est trop concentrée et si elle contient une substance capable d'exercer une action topique considérable, il est clair que dans ce cas l'absorption ne sera pas accrue, mais même ralentie. Vous employez du tanin pour arrêter une hémorragie : c'est sous la forme solide qu'il faut le prescrire, là nous sommes obligés d'y recourir; mais après l'avoir introduit sous la forme solide, il faut se hâter de donner de l'eau, de manière à délayer cette poudre, parce que si à l'état solide le tanin rencontre la muqueuse, il produira une corrugation telle, qu'il en résultera une grande impossibilité à l'absorption. Il en est de même pour les sels de fer.

Il y a aussi d'autres circonstances dans lesquelles l'action générale se trouvera empêchée par une action locale trop énergique. Par exemple, il est utile, dans un certain nombre de cas, d'introduire dans l'économie des sels neutres.

Entre autres chez les albuminuriques dyscrasiques, vous donnerez avec utilité non seulement le sel marin, mais vous donnerez aussi (en cela vous ferez tout à la fois le traitement corporel et moral) des eaux minérales renfermant beaucoup de sels neutres. Par exemple, vous pourrez donner de l'eau de Fredericshall. Il y a longtemps que je la donnais, sachant qu'elle renfermait beaucoup de chlorure de sodium et de sulfate de soude, aux sujets qui étaient sous le coup d'une albuminurie de cause générale, et j'obtenais de bons résultats. On peut aujourd'hui administrer les eaux que j'ai appelées des *lymphes minérales*, parce qu'elles renferment tous les sels du sang, Saint-Nectaire, Royat, etc., que vous donnerez au point de vue de cet enrichissement du sérum sanguin. Si vous donnez une trop grande quantité de ces eaux, vous obtiendrez des effets purgatifs; par conséquent il en entrera très peu, quoiqu'il en entre un peu, car nous savons bien aujourd'hui que même en donnant le purgatif le plus énergique il se fait toujours un peu d'absorption. Mais il en entre d'autant moins qu'il y a plus d'hypersécrétion. Il y a des circonstances dans lesquelles il ne faut pas pousser trop loin l'administration. Il y a aussi des cas dans lesquels une dilution trop grande nuit aux effets diffusés. Si vous voulez un exemple, je vais vous citer d'un côté les boissons spiritueuses, et d'un autre le vin étendu d'eau. Si vous dites à quelqu'un auquel vous recommandez la sobriété : « Vous êtes goutteux, ne prenez donc pas de vin pur, il vous est mauvais. » Il vous répondra : « Docteur, je ne bois en somme pas plus d'alcool que vous; vous mettez beaucoup d'eau, je bois le vin pur : cela revient au même. » Non ; parce que, quand on prend du vin pur ou des liqueurs, l'absorption s'effectue avec une grande rapidité sur ces petites masses, puisque tout

passe, et alors il arrive à la fois dans le sang une proportion excessive d'alcool. Au contraire vous mettez dans un verre d'eau le quart d'un vin plus ou moins bon : il se peut que, si vous buvez plusieurs verres, cela représente un verre entier de vin ; mais cela ne pénètre que lentement, et alors vous n'avez jamais ces effets violents que détermine une petite quantité d'alcool presque pur, ces phénomènes de stimulation plus ou moins durables qui sont si funestes à ceux qui souffrent du cœur ou qui ont la goutte. Vous voyez par conséquent qu'il y a de grandes différences suivant la dilution. De même aussi, lorsque vous voudrez obtenir des phénomènes énergiques à l'aide d'une substance active, telle que la quinine, vous ne la donnerez pas à intervalles éloignés, car il n'y aurait jamais à un moment donné qu'une petit quantité de quinine dans le sang, et une dose aurait toujours le temps d'être éliminée lorsque arriverait la suivante : de sorte que vous n'auriez jamais d'accumulation de doses, et par conséquent aussi d'accumulation d'action, puisque l'on peut dire que c'est tout un, avec des conditions un peu particulières.

Voilà donc des conditions qu'il est important de connaître. En voici d'autres : je vous ai parlé du degré de division, de l'état plus ou moins soluble ; voici encore une autre circonstance qui est souvent artificielle : c'est celle de l'enrobement des médicaments. Dans les pharmacies on incorpore les substances actives à d'autres plus ou moins inertes qui jouent le rôle d'adjuvants ou de correctifs. Cet enrobement, qui ne porte pas toujours ce nom, parce que l'on s'imagine souvent faire des combinaisons, met un obstacle plus ou moins considérable à l'activité de la substance, parce qu'il met obstacle à son absorption. Et dans un certain nombre de cas il

y a des différences immenses entre l'activité du remède, qui peut être introduit, ou pur, ou sous la forme d'un solution, et celle d'une substance qui se présente au contraire divisée , au milieu d'une masse de substance inerte.

Voici, par exemple, l'iode métalloïdique; c'est un caustique : il suffirait d'en laisser tomber dans l'estomac 5 centigrammes pour qu'il fût très éprouvé, enflammé, ulcéré. Eh bien, on peut introduire 40 centigrammes d'iodure d'amidon, c'est-à-dire 4 centigrammes d'iode, tandis que 5 centigrammes suffiraient à produire les désordres que je viens de rappeler, sans qu'il résulte rien, ni comme action topique, ni comme effets généralisés. Comment cela s'explique-t-il ? Sachez d'abord que ce qu'on nomme de l'iodure d'amidon n'est pas de l'iodure d'amidon : que c'est l'incorporation de l'iode dans les interstices offerts par les couches des grains d'amidon, entre lesquelles l'iode est à l'état de division extrême; cette division est la même, qu'il soit introduit dans ces espaces ou bien qu'il se trouve à la surface intérieure d'une bouteille dans laquelle on agite plus ou moins vivement quelques gouttes de teinture. Sous cet état l'iode est bleu, et c'est pour cela que l'iodure d'amidon est bleu.

La réunion de ces deux circonstances, l'enrobement d'un côté, le degré de division extrême de l'autre, donnent donc lieu à des différences extrêmement considérables entre le mode d'action des diverses formes médicamenteuses. Tellement qu'il y a des préparations qui, réunissant cet ensemble de mauvaises conditions : d'une part une substance très cohérente, très difficile à entourer, soit par les liquides de l'économie, soit par les substances qui sont capables d'agi-par leurs affinités, telles que les alcalis, les acides; d'autre part l'enrobement dans une substance étrangère et la dis-

simulation sous une couche d'argent, ne peuvent plus agir. Il vous arrivera de temps en temps, par exemple, d'administrer à des gens affectés de catarrhe des voies urinaires de la térébenthine cuite en vous disant : De cette façon j'aurai tous les avantages du médicament et pas d'inconvénients. Eh bien, quand ces pilules sont un peu trop cuites, bien enveloppées d'une jolie feuille d'argent, elles passent complètement inaltérées : cela devient des pilules perpétuelles. J'ai vu ce même phénomène se passer avec des pilules de résine de copahu. J'achetais chez les parfumeurs la résine de copahu dont ils avaient extrait l'essence pour augmenter leurs différents parfums et je m'en servais. Je m'aperçus dans les premiers temps que je n'obtenais pas de résultat, parce qu'elles passaient à peu près inaltérées. J'associai alors la résine de copahu à une substance capable de la diviser et j'obtins les meilleurs résultats. Vous voyez que la connaissance de ce fait a un intérêt véritable.

Je viens de vous montrer que la quantité d'effets n'est pas toujours proportionnelle à la quantité de substance employée; qu'il faut que cette substance que vous confiez aux voies digestives soit de telle nature, dans des conditions telles, qu'elle soit facilement absorbable dans un délai assez bref pour se trouver en quantité un peu considérable à la fois dans l'organisme et dans la proportion où elle est efficace. Il y a même, je vous le disais, des circonstances tout à fait paradoxales dans lesquelles les médicaments agissent d'autant moins qu'ils sont introduits en quantité d'autant plus considérable. Ceci semblerait favorable aux doses infinitésimales. Mais non; vous allez voir que cela s'explique à merveille.

Voici un premier fait : vous connaissez tous les effet du calomel, effets antiplastiques; vous savez que, plus que beaucoup d'autres mercuriaux, il produit des effets sur les glandes salivaires, et que la stomatite est la conséquence hélas! trop fréquente de l'emploi de doses faibles. Aussi, quand on veut obtenir cet effet, on le fractionne, on le donne à doses *filées*, comme on dit, petites, mais fréquentes. Dans ces conditions-là, si vous donnez 10, 20 centigrammes dans la journée, vous pouvez obtenir en vingt-quatre heures de la stomatite. Il semblerait, d'après cela, qu'il dût être très dangereux d'introduire de plus fortes doses de calomel. Non : avec des doses élevées, il ne se passe rien de semblable : il se pourra qu'on ait tout simplement des effets cholagogues, et pas du tout d'effet du côté de l'entrée des premières voies, que tous les effets se fassent, en un mot, sentir sur le foie. Il y a mieux : quand vous employez des doses énormes il ne se fait plus rien du tout. Ainsi, dans les Indes, — où les médecins ont l'habitude d'employer le calomel pour combattre un grand nombre d'affections (autrefois surtout; aujourd'hui ils ont modifié un peu leur thérapeutique), des diarrhées rebelles, des dysenteries, — on a souvent administré des doses de 4, 5, 6 gr. de calomel, qui, loin d'accroître la diarrhée, la faisaient cesser. Est-ce là de l'homéopathie? Non, cela signifie tout simplement que, lorsque ces médecins de l'Inde donnaient des quantités considérables de calomel, il n'y avait pas possibilité pour ce calomel d'être, même partiellement, transformé : la masse énorme englobait les substances qui étaient capables de rendre le calomel soluble, et celui-ci traversait l'intestin en jouant le rôle d'absorbant.

Ce fait se montre plus visible avec l'oxyde de zinc. Petites

doses : effets nauséants et vomitifs ; fortes doses : effets absorbants, moyen excellent d'arrêter la diarrhée. Pourquoi? Lorsque vous en donnez peu, il se trouve toujours assez d'acide pour former du lactate de zinc ou du chlorure de zinc; lorsque vous en donnez beaucoup, il se fait un sel tellement basique, qu'en somme ce n'est plus un produit soluble, et le zinc passe, produisant tout simplement les effets d'un absorbant chimique. Vous voyez que ces faits méritaient de vous être signalés.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON

De l'insignifiance de certaines doses, du minimum thérapeutique, tolérance et intolérance, état des organes d'absorption, moyens propres à favoriser l'absorption, conditions individuelles, état des sécrétions.
De l'accumulation des médicaments.

MESSIEURS,

Je poursuis cette énumération des conditions qui font varier l'action médicamenteuse, et je vais vous parler de l'insignifiance de certaines doses.

On pourrait croire que si une substance agit comme 10 avec une certaine dose, elle agira comme 1 avec une dose dix fois plus petite. Les choses ne se présentent pas ainsi. Il y a un minimum au-dessous duquel la substance n'agit plus et passe, pour ainsi dire, inaperçue. Par exemple, vous pourrez administrer un milligr. de tartre stibié sans déterminer de nausées ou de vomissements, à moins qu'il ne se produise le phénomène d'accumulation de doses dont nous parlerons tout à l'heure. De même, ainsi que je le répète toujours, vous pourrez donner un gramme d'huile de ricin sans arriver à purger, et cela tous les jours de l'année. Cependant vous aurez administré en un an 365 grammes d'huile de ricin ; mais il n'y en aura jamais eu assez à la fois dans l'organisme pour produire des effets sensibles. Ce que vous vérifiez ici facilement avec de l'huile de ricin existe pour d'autres médicaments dont l'action est moins visible. Il faut des doses efficaces, comme je l'ai écrit autrefois dans le livre de Trousseau ; au-dessous de ces doses il n'y a pas d'effets produits.

Une autre réserve à faire relativement à la proportionnalité des doses est celle-ci : non seulement les effets ne sont

pas proportionnels à la dose, mais vous voyez à certains moments l'accroissement de la dose s'effectuant toujours changer le sens des effets produits d'abord.

Je vous citerai, par exemple, l'opium, la morphine. Avec des doses minimes : excitation, stimulation ébrieuse; tellement que les Orientaux recherchent cette stimulation, et vont souvent au combat alors qu'ils ont pris une certaine dose d'opium. Il faut une dose d'opium relativement faible pour déterminer une stimulation circulatoire analogue à celle de l'alcool. Au contraire, à dose plus élevée vous trouvez ces phénomènes de congestion du côté de l'encéphale qui font de l'opium le premier des hypnotiques et des stupéfiants du système nerveux sensitif.

Ce qui se produit pour l'opium avec des doses plus ou moins élevées ou faibles dont je viens de parler, se produit pour la digitale, que nous voyons produire des phénomènes absolument contraires avec des doses moyennes ou excessives et qui ont passé la mesure. Avec des doses moyennes vous voyez le pouls se ralentir, chaque pulsation augmenter de force, la circulation périphérique se faire avec d'autant plus d'activité que les révolutions cardiaques sont moins nombreuses; au contraire, vous voyez la tension augmenter lorsque la dose est dépassée. Elle n'est pas toujours dépassée par le fait de l'introduction de doses massives, mais par suite de l'accumulation vous voyez des phénomènes contraires à ceux-là. Le pouls s'accélère d'abord, tandis qu'il avait subi un ralentissement favorable à la circulation; à ce moment, la circulation s'embarrasse, le pouls devient irrégulier et insensible ; ce sont des phénomènes inverses. Vous obtenez en même temps tous ces phénomènes d'intolérance qui sont bien connus dans l'histoire de la digitale.

Par conséquent, vous le voyez, non seulement les phénomènes physiologiques ne s'accroissent pas toujours avec les doses, mais même ils changent parfois de sens.

Nous venons de voir quelle est l'influence des doses sur la puissance thérapeutique, avec toutes les réserves qui ont dû être faites pour faire comprendre des faits en apparence paradoxaux. Je vous ai parlé aussi de l'influence de toutes les circonstances d'ordre physico-chimique qui existent du côté des remèdes, telles que la facilité avec laquelle ils peuvent se dissoudre. Il nous faut maintenant étudier quelles sont les influences, du côté du sujet, qui modifient l'activité des médicaments.

Il y a de sa part des conditions tantôt éminemment favorables, tantôt très défavorables; quant à l'action médicamenteuse, il faut les connaître et s'en rendre compte, parce que vous aurez, selon les cas, à prendre certaines précautions pour arriver à faire accepter les médicaments et à assurer leurs effets. Je passerai en revue tour à tour l'état des organes, les fonctions, l'activité, l'inertie, l'impressionnabilité naturelle ou acquise du sujet, l'intolérance et la tolérance. Je vous dirai quelques mots des âges, des sexes, des races, car il y a des différences considérables au point de vue de la manière dont les races répondent aux médicaments, et ce n'est pas la partie la moins intéressante de notre sujet.

D'abord, état des organes d'absorption. Nous trouvons ici des conditions de tension vasculaire qui sont d'une importance extrême, et vous verrez que dans la pratique ancienne on en avait compris l'importance alors que la science était moins avancée. Tantôt la tension est *active*, tantôt la tension est *passive*.

Est-il besoin de vous donner la définition de ces mots? Oui, car je vois qu'il y a des confusions déplorables. En général on confond deux phénomènes distincts et quelquefois opposés. On confond la tension *passive*, que je représente par mon doigt serré entre deux autres, tension qui est bien passive, puisque je refoule et que je maintiens accumulé à son extrémité le sang qui y était, avec la tension *active*, qui consiste en ceci : qu'il y a non seulement une force de propulsion considérable de la part de l'organe central, mais aussi une contractilité très énergique de la part de tout le système vasculaire. Avec ces deux conditions, propulsion forte, rétraction forte, vous aurez ce qu'on appelle la tension élevée. C'est la seule à laquelle on ait égard en général, et cependant il y a des cas dans lesquels la tension est purement passive, résultant d'une diminution de la contractilité des vaisseaux. Elle est passive à ce point de vue, mais elle est cependant le résultat d'un travail qui se fait, puisque les vaisseaux ont perdu leur tonicité. La tension passive augmente sous l'influence d'une grande quantité de liquide absorbé, ou présent dans le sang. C'est ce qui existe dans la pléthore aqueuse véritable ou lorsque le sang est très abondant. Nous aurons cette pléthore véritable avec des conditions particulières et variables, comme cela a été indiqué par Magendie; ainsi une sorte de pléthore conditionnelle et éventuelle existe momentanément après un repas, quand on a introduit beaucoup d'aliments et de boissons, et vous verrez des différences énormes au point de vue de la pléthore aqueuse suivant que l'on est ou non à jeun de boissons. Cela est tellement vrai, qu'au lendemain d'une saignée générale ou locale, après avoir constaté la veille l'absence de toute espèce de bruit dans les vaisseaux du

cou, on trouvera le lendemain, quand le malade aura bu, réparé sa masse en introduisant de l'eau, qu'il a le plus magnifique souffle d'anhémie, d'hydrémie qu'on puisse entendre : un bruit à deux courants, bruit de *diable*. Vous le voyez, lorsque l'on a extrait une grande quantité de sang, il n'y a pas trace de bruit; ce bruit n'arrive qu'après la réparation. Il y a aussi des tensions passives locales qui résultent d'obstacles mécaniques à la circulation veineuse, comme dans les cas de déclivité prolongée avec stase plus ou moins considérable, comme dans les cas de compression d'une veine importante. Dans ce cas de stase veineuse, il y a une difficulté à l'introduction des médicaments par la voie cutanée. Il y a aussi des cas dans lesquels une hypérémie active, véritable phlogose plus ou moins intense, tantôt catarrhale, tantôt plastique, apporte un obstacle à l'absorption. Or tout le monde sait que lorsqu'il existe une inflammation la surface enflammée est peu apte à recueillir la substance active qu'on dépose à sa surface.

Il y a un certain nombre d'applications pratiques à faire de cette condition de la diminution de l'absorption sous l'influence de la tension passive exagérée. Cela vous indique, en effet, que lorsque vous voulez avoir une absorption aussi rapide que possible, il ne faut pas administrer les médicaments lorsque l'estomac est rempli ou lorsqu'il y a pléthore déterminée par un bon repas. Il y a encore une autre conséquence qui est bien connue, c'est que, lorsque l'on veut empêcher l'absorption, on crée artificiellement un obstacle au retour du sang veineux. Quand on a été piqué ou mordu par un animal, sans doute on cautérise, mais on n'a pas toujours de cautère, tandis qu'il est simple de faire une compression, de manière à pouvoir attendre le moment prochain où on aura

un caustique capable de mettre à l'abri des accidents ultérieurs. Cela vous montre encore que, lorsque vous voulez favoriser l'absorption par une surface telle que la surface cutanée préparée par un vésicatoire, il faut s'arranger de façon à ce que cette surface vésiquée ne soit pas enflammée. Ainsi, il est d'observation que lorsqu'un vésicatoire est très enflammé il absorbe très peu, et que des doses même fortes de morphine ne produisent aucun effet général. Il y a encore cette autre conséquence : c'est que, lorsque vous voulez instituer un traitement qui exige l'introduction, par voie d'absorption, d'une substance médicamenteuse, et que vous avez affaire à un sujet pléthorique, que ce sujet présente des hypérémies plus ou moins nombreuses, un foie gros, comme les goutteux ou les gens qui vivent d'une vie un peu trop large, il faut débuter par une spoliation. Si vous ne commencez pas par vider, pour ainsi dire, votre malade, vous n'obtiendrez presque rien des médicaments. Ainsi il faut très souvent employer les éméto-cathartiques chez les rhumatisants que vous voulez soumettre à l'influence, soit du sulfate de quinine, soit de toute autre substance qui doit être absorbée. Vous en ferez autant lorsque dans le cours d'une maladie du cœur vous voudrez employer la digitale ou les diurétiques. Lorsque vous aurez à faire à ces hommes qui sont bourrés, commencez, je le répète, par les désemplir. Ce n'est que lorsque vous aurez fait en partie le vide que vous pourrez utilement faire absorber la digitale. Il en est de même pour les sudorifiques : ils n'agissent pas chez les gens qui sont gonflés de sucs. Quand vous vous servirez des antiplastiques, vous aurez besoin de demander au mercure ses vertus purgatives avant les autres. Je suppose que vous avez affaire à une maladie, telle que le psoriasis. Si

vous voulez donner du mercure, il faudra commencer par purger le malade à plusieurs reprises. A plus forte raison dans la médication résolutive ; il est clair qu'ici il faut commencer par enlever des tissus tous les matériaux, qui évidemment s'opposaient à l'action résolutive de l'iodure de potassium et des autres médicaments.

Maintenant, il y aussi des cas dans lesquels la tension active est augmentée. C'est à peu près l'inverse de ce que nous venons de dire qu'il faudrait prendre pour l'appliquer ici. Si vous avez une tension active très grande, et en même temps une viduité des mailles du tissu cellulaire, alors vous possédez la circonstance la plus favorable à l'absorption et par conséquent à l'action médicamenteuse. C'est la contre-partie de ce que je viens de vous dire. Cela est si vrai, cette connaissance des faits est tellement ancienne, que chez toutes les populations vous trouverez établie une pratique qui consiste à diminuer cette tension active, à diminuer cette rigidité vasculaire, à favoriser par tous les moyens la tension passive dont je vous montrais tout à l'heure les inconvénients. Par exemple, lorsqu'un nègre, aux Antilles, au Sénégal, est mordu par un serpent venimeux, on ne manque jamais de le soumettre à l'action des alcooliques à haute dose, en même temps qu'on lui donne des sudorifiques. On le grise, on le laisse ivre-mort, lorsqu'on veut l'empêcher de mourir de l'action d'un poison tel que le venin du crotale ou du trigonocéphale. Pourquoi cette pratique ? Parce que pendant cette action énergique de l'alcool il y a, ainsi que vous le savez, une tension congestive universelle. Ces gens-là sont hypérémiés partout, et pendant qu'ils sont sous le coup de cette hypérémie générale ils n'absorbent pas, et par conséquent échappent à l'action

mortelle ou très nocive du poison, attendu que, pour les poisons comme pour les médicaments, ce qui fait l'activité, c'est la quantité qui est présente à la fois dans l'organisme et qui peut agir, à un moment donné, tantôt sur le système nerveux, tantôt sur le cœur. Vous voyez qu'il y a de ces pratiques populaires qui nous montrent combien, à l'aide de l'instinct, on arrive à déterminer certaines conditions physiologiques que la science ne découvre que plus tard.

Il y a aussi des conditions chimiques, du côté des cavités dans lesquelles doit se faire l'absorption, qui font varier l'activité plus ou moins considérable des effets physiologiques et thérapeutiques. Nous savons que les acides, les alcalis, les substances albuminoïdes, les substances grasses sont sinon indispensables, du moins très utiles pour favoriser l'absorption d'un certain nombre de médicaments qui sont difficilement solubles par eux-mêmes. Il suffira de connaître cette règle générale de la nécessité de corps adjuvants, pour comprendre que, suivant qu'ils seront abondants, rares ou nuls, il y aura facilité, difficulté ou nullité d'absorption. Ainsi l'acescence stomacale va favoriser l'introduction de toutes les substances qui réclament des acides pour pénétrer dans l'économie, tels que les métaux, les sels acides très peu solubles. De même la condition inverse empêchera l'absorption. L'alcalescence de l'intestin est favorable à l'absorption d'un certain nombre de substances et en particulier de l'acide arsénieux, ainsi que des sels formés de bases alcalines et terreuses, et qui ont des acides qui leur communiquent leur insolubilité. Ainsi les tartrates, les oxalates de chaux, de potasse et de soude sont peu solubles quand ils sont acides; c'est le contraire quand ils sont alcalins, basiques. Par consé-

quent ils peuvent pénétrer avec plus de facilité quand la dose d'alcali qu'ils rencontrent dans l'intestin est plus considérable.

Nous en dirons autant des différentes proportions de chlorures alcalins, de matières albuminoïdes, de matières grasses qui servent à favoriser l'introduction de certaines substances métalliques, solubles dans les matières albuminoïdes, ou bien l'introduction du phosphore, du soufre solubles dans les matières grasses.

Quand on donne un bouillon trop salé en même temps qu'une dose élevée de calomel, il peut en résulter un véritable empoisonnement, par la formation d'un chlorure double très vénéneux. Le chlorure de sodium peut même avoir été accumulé par une alimentation très salée avant l'introduction du médicament. Il est clair que vous n'obtiendrez pas le même effet chez des sujets soumis à la privation de sel, comme dans certains sièges. De même pour les subtances albuminoïdes : elles sont favorables à la dissolution d'abord, à l'absorption ensuite, des substances solubles à leur faveur.

Parmi les autres conditions individuelles, nous en trouvons quelques-unes qui sont sans grande importance : la vitesse de la circulation, la rapidité avec laquelle se fait la pénétration dans les tissus. Mais il y en a d'autres qui ont une importance réelle et même majeure.

Telle est, par exemple, la rapidité du tourbillon moléculaire. Cette rapidité a une grande importance sur les actions physiologiques des substances qui doivent prendre part à la formation des tissus, puisque la rénovation s'en fait plus ou moins rapidement. Il y a aussi la rapidité de la destruction des substances : car il ne s'agit pas de la quantité introduite

ou qui a circulé; il s'agit de celle qui se trouve, à un moment donné, plus ou moins massive. On comprend que si une substance, même introduite en grande quantité, se détruit avec une extrême facilité, il n'y en a jamais assez pour produire, ou des effets thérapeutiques, ou des effets toxiques.

Mais une condition qui est vraiment prépondérante pour modifier l'intensité des actions physiologiques, c'est l'état des sécrétions. Si les sécrétions salivaire, biliaire et surtout urinaire se font avec une grande activité, et si par conséquent l'émonction est excessivement rapide, il y aura les plus grandes difficultés à produire des effets médicamenteux un peu considérables, et pour les obtenir il faudra introduire des doses qu'on appelles massives. Si cette condition est excellente dans un certain nombre de cas, alors qu'il s'agit de poison à éliminer, elle est au contraire détestable quand il s'agit d'effets médicamenteux.

Supposez maintenant des sécrétions languissantes, sinon tout à fait taries, une bouche sèche, de l'anurie ou de l'oligurie; dans ces conditions-là des doses même très minimes de substances actives produiront des effets considérables; il faudra vous tenir en défiance. Lors donc que vous aurez à introduire des médicaments d'une grande énergie, surtout chez des sujets qui demandent à être respectés plus que les autres, chez les goutteux, il faudra vous informer avec le plus grand soin s'ils urinent beaucoup ou peu. Si leurs reins sécrètent abondamment, vous pourrez leur donner du colchique et toutes sortes de substances actives, sans avoir trop peur de dépasser les limites des effets thérapeutiques voulus; si au contraire les urines sont rares, s'ils ne rendent que 500 ou 600 grammes dans les 24 heures, défiez-

vous : ne donnez que des doses faibles, parce qu'il pourrait arriver que, l'accumulation se faisant, vous dépassiez de beaucoup la dose thérapeutique. C'est dans ces cas qu'on voit survenir des accidents quelquefois formidables, sous l'influence de doses moyennes.

Vous voyez qu'il est indispensable de tenir compte de ces conditions d'élimination et de sécrétion. C'est ce qui fait qu'un certain nombre des substances que nous employons peuvent être tour à tour tolérées ou produire des effets toxiques.

Le sulfate de quinine, qui, s'il s'accumule, peut déterminer des effets désagréables : troubles visuels, bruits d'oreille, surdité qui quelquefois persiste pendant des mois, même des années, qui même peut devenir indélébile, peut, au contraire, dans d'autres cas, à dose même élevée, ne déterminer aucun de ces symptômes, au moins d'une manière fâcheuse : vous n'aurez qu'un peu d'ivresse quinique et pas d'accidents. La différence, c'est que dans le premier cas il n'y avait point d'excrétions, l'urine était rare; que dans le second elle était abondante.

Il en est de même pour l'acide salicylique, qui tantôt détermine des effets très graves, la mort même, et tantôt est parfaitement toléré. C'est que tantôt il détermine de l'oligurie et même de l'anurie, lorsqu'il rencontre un rein très irritable, et qu'au contraire, chez d'autres sujets, il ne fait qu'activer la sécrétion urinaire.

Pour l'arsenic c'est la même chose. Je vous ai fait voir qu'il ne fallait pas juger de l'activité, de la puissance de l'arsenic, seulement d'après la dose, mais surtout d'après la quantité qui pouvait être retenue. S'il s'élimine, ce n'est rien; si au contraire il est retenu, alors qu'il n'en

entre même qu'une petite quantité, cela peut devenir très grave.

Dans la pathologie vous trouvez des faits semblables : D'où vient qu'avec une lésion avancée des reins, il existe des malades qui ont l'air de se bien porter et qui n'ont jamais d'urémie? Cela vient de ce qu'ils urinent beaucoup. Mais il ne faudrait pas croire qu'ils urinent simplement 1, 2 litres par jour : c'est 3, 6, 8 litres dans les 24 heures. J'ai encore dans mon service un homme qui présente ce phénomène et qui, vu la grande quantité d'urine rendue en 24 heures, n'a jamais eu un seul symptôme d'urémie. Supposez les conditions inverses : le filtre est bouché plus ou moins; vous verrez alors apparaître tous les accidents de l'urémie avec le cortège grave qu'ils présentent. Au résumé, la réunion de ces deux conditions : d'une part absorption facile et excrétion difficile, d'autre part absorption difficile et excrétion rapide, donne lieu à des phénomènes entièrement opposés : dans le premier cas, à une augmentation considérable de tous les effets physiologiques et parfois toxiques des substances introduites; dans l'autre cas, si la compensation s'établit entre l'apport et la sortie, entre les exportations et les importations, il n'y a aucun phénomène produit et point d'effets toxiques. Ici encore je vous rappelle l'acide salicylique et l'arsenic.

J'arrive à vous parler d'une question très intéressante par plusieurs côtés, d'abord par les phénomènes produits, et ensuite au point de vue pratique : je veux parler de l'accumulation des médicaments. Cette accumulation comprend deux ordres de faits qui sont moins différents qu'on ne le suppose en général : l'accumulation d'action et l'accumulation de doses.

Parlons d'abord de l'accumulation des doses : c'est la

partie la plus facile à comprendre, c'est celle, d'ailleurs, qui donne lieu aux effets les plus fâcheux. Cette accumulation de doses consiste en ceci : au fond, c'est une sorte d'entassement, dans les premières voies, des substances qui sont introduites, et qui, au lieu de traverser les membranes qui leur sont ouvertes, restent là, sans se dissoudre, sans pénétrer et sans agir. Seulement il y a deux cas : tantôt ces substances constituent une sorte de *gisement métallique*, ainsi que je l'ai appelé dans une autre occasion, et ce gisement reste là, sans subir aucune modification nouvelle. Dans d'autres cas, au contaire, c'est une sorte de réserve seulement, comme nous le dirons tout à l'heure, qui est reprise plus tard pour pénétrer dans la circulation.

Cherchez les conditions de ces accumulations; il y en a deux:

Dans le premier cas l'accumulation dépend de ce qu'il y a un défaut d'absorption. La substance est soluble comme à l'ordinaire, elle l'est même quelquefois d'une manière très marquée; mais ce qui manque, c'est le pouvoir absorbant de la surface avec laquelle elle est en contact, et ce défaut se rencontre dans des cas très divers.

Celui qui vous éclairera le mieux, c'est ce qui arrive dans le choléra. Dans cette maladie vous donnez des médicaments plus ou moins actifs, et ils ne produisent aucun effet; on suppose qu'ils sont mauvais, qu'il est inutile d'y avoir recours : pas du tout. Cela tient à une autre circonstance, comme vous le verrez; cela tient à ce que ces médicaments ne sont pas dissous, et dans d'autres cas à ce que, introduits sous la forme dissoute, ils rencontrent une muqueuse inapte à l'absorption, parce qu'elle sécrète trop. Car vous savez qu'il y a un rapport inverse entre l'absorption et la sécrétion. S'il y a des hypercrinies énormes, il n'y a pas

d'absorption. Mais vous pouvez aussi rencontrer ce défaut d'absorption produit par des substances asséchantes. Ainsi, par exemple, vous pouvez, après avoir introduit dans le tube digestif de hautes doses d'opium ou de belladone, assister à l'impunité de l'organisme pour certaines substances qui ne peuvent plus être absorbées. La muqueuse non seulement est stupéfiée, mais elle est asséchée.

Il y a d'autres cas dans lesquels, la faculté absorbante étant intacte, la substance introduite se présente dans des conditions d'enrobement, au milieu de matières inertes, dures ou bien qui ne sont pas capables de se dissoudre. Et alors, dans ces cas-là, il n'y a point d'effet, pas d'absorption possible, parce qu'elle ne peut s'effectuer que sur les substances dissoutes; toutefois avec la réserve que je vous ai faite autrefois, qu'il y avait absorption des substances solides, mais que c'était une pénétration mécanique analogue à celle du brin d'herbe au travers du *Polyporus lucidus*.

Nous trouvons donc d'un côté les bols, les pilules plus ou moins anciennes qui résistent à l'action délayante et dissolvante de l'eau et des différents liquides qui sont renfermés dans les premières voies : je vous ai cité ces cas de pilules perpétuelles formées par des substances peu solubles, comme la résine; je vous cite ici les pilules faites de substances plus faciles à dissoudre, c'est-à-dire d'extrait d'opium, mais pilules anciennes. On rapporte le fait d'un homme qui avait succombé au tétanos sans avoir retiré aucun effet de l'opium donné à haute dose, mais dans l'intestin duquel on a retrouvé un picotin de pilules d'opium intactes. Ce même fait s'est produit aussi dans le choléra. La conséquence de ceci, c'est qu'il faut toujours administrer l'opium sous la forme soluble.

Il y a aussi des substances très insolubles par elles-mêmes, telles que les métaux, certains sels métalliques, certains chlorures des dernières sections, certains sels acides même par l'acide tartrique, qui peuvent également s'accumuler par le même procédé de leur insolubilité plus ou moins considérable dans les premières voies. Eh bien, je disais que, quel que fût le mécanisme en vertu duquel cette accumulation se faisait, il y avait deux cas à distinguer :

Tantôt les substances qui ont été introduites restent indéfiniment à l'état de corps étranger; tantôt ce sont simplement des réserves qui seront reprises et qui agiront ensuite.

Comme exemple du premier fait, je vous citerai les véritables bézoards de magnésie, qu'on rencontre si fréquemment dans l'intestin des chevaux. On en a trouvé ainsi dans le cæcum d'un vieil Anglais qui prenait tous les matins une cuillerée pleine de magnésie : elle ne trouvait pas toujours suffisamment d'acide chlorhydrique, lactique ou carbonique pour se dissoudre, alors elle s'accumulait dans la partie de l'intestin où existait la difficulté mécanique la plus grande à ce qu'elle fût éliminée. Ce bézoard était plus gros que le poing.

Il y a aussi, disais-je, des réserves. C'est-à-dire que les substances seront reprises plus tard. C'est ce qui est arrivé dans le choléra. Ces mêmes pilules d'opium qui ont été retrouvées, dans un certain nombre de cas, non altérées, ont fini par être attaquées, et on a assisté à ceci : dans la vigueur de l'affection on a administré des doses élevées d'opium et on n'a rien produit ; puis les choses changent spontanément, c'est-à-dire que la réaction commence, et avec elle des conditions nouvelles du côté des muqueuses digestives ; l'hypercrinie fait place à une certaine sécheresse. A ce moment l'absorption s'exerce ; les pilules se dissolvent au moins

en grande partie, et tout à coup, ainsi que cela a été vu par un certain nombre d'observateurs, ainsi que j'ai eu l'occasion de le voir, non pas dans mon service, mais ailleurs, on assiste à tous les symptômes d'un empoisonnement par l'opium. C'est ce qui a été vu aussi pour des pilules soit de noix vomique, soit de strychnine, soit même de phosphure de zinc. Après n'avoir obtenu aucun résultat, on se trouvait un beau jour en face de véritables phénomènes d'empoisonnement.

TRENTIÈME LEÇON

Moyens propres à éviter l'accumulation des doses, forme pilulaire mauvaise.
L'accumulation d'action diffère de l'accumulation des doses; des causes et de la variabilité de l'accumulation d'action.

MESSIEURS,

Pour éviter l'accumulation de doses, le moyen le meilleur c'est de ne pas employer les médicaments à l'état solide. Les pilules, et surtout les pilules si bien faites, enveloppées dans une robe métallique, sont des préparations mauvaises. Elles rendent des services, assurément, attendu que c'est le moyen le plus commode d'administrer les médicaments; mais c'est le moyen le moins sûr, et alors que vous aurez besoin d'agir sûrement, promptement, il ne faut pas les employer.

Il y a lieu aussi de recommander de faire les pilules d'une certaine façon : un peu de glycérine ajoutée favorise la dilution de la substance et son absorption. Mais le plus souvent il faudra, lorsque vous aurez affaire à des maladies sérieuses ou graves, et lorsque vous aurez besoin de compter absolument sur les médicaments, recourir non seulement à des substances solubles, mais aussi à des substances dissoutes, sous la forme de sirops ou de potions, et même à l'état de solutions étendues, afin d'être sûrs de donner la dose équivalente aux effets que vous voulez produire.

Les dissolutions étendues rendent de très grands services; c'est à leur faveur qu'on peut mettre une quantité connue de substance dans une potion; les sirops en rendent de grands aussi.

Vous savez que Trousseau, après avoir vu combien il était exposé à des accidents sérieux en donnant de la strychnine sous forme pilulaire à de jeunes choréiques, avait fini par formuler un sirop qui porte son nom et qui contenait du sulfate de strychnine. Il produit des effets certains, qui varient en raison de la quantité et de la réceptivité des sujets, mais qui sont toujours comparables; il donne par conséquent d'excellents résultats. Il faut aussi que vous introduisiez des substances qui soient assez bien définies et assez solubles surtout à l'aide de certains adjuvants. Lorsque vous usez de ces substances, il faut toujours ajouter la substance adjuvante à la préparation que vous employez. Je m'explique :

Voici, par exemple, l'acide salicylique, qui est très peu soluble; il faut au moins donner en même temps une solution de bicarbonate de soude. Je prends cet exemple, non parce que je recommande l'acide salicylique, mais parce que, cet acide étant une substance dangereuse en raison de son action topique, je tâche au moins de vous épargner le plus grand des mécomptes, en vous conseillant de l'employer à l'état de sel.

Mais la recommandation que je vous fais pour cet acide, je vous la ferai bien mieux à l'occasion du sulfate de quinine. Il est soluble, mais peu. Le sulfate acide l'est relativement assez. Il faut tâcher de transformer le sulfate neutre en sulfate acide. Aussi toutes les fois que vous prescrirez le sulfate de quinine à vos malades, faudra-t-il leur prescrire à l'état dissous, et vous arriverez très souvent à faire prendre ce sulfate de quinine si amer même à des femmes, si vous leur expliquez les avantages attachés à cette manière de faire. Si vous administrez le sulfate de quinine

à l'état solide et à des doses assez élevées, comme cela est souvent nécessaire pour guérir les fièvres intermittentes intenses, eh bien, vous vous exposez, en introduisant une masse d'au moins 25 à 30 centigrammes à l'état cristallin solide, à déterminer des phénomènes d'irritation gastrique plus ou moins intenses, et quand ces phénomènes se répètent, à donner lieu à une véritable gastrite artificielle, pour ainsi dire toxique, et qui survit à l'administration du médicament. Si au contraire vous vous arrangez de manière à favoriser la dissolution du sulfate de quinine en faisant suivre son ingestion d'une solution acide, de limonade citrique, par exemple, alors vous vous mettez partiellement à l'abri de cet inconvénient. Mais vous faites mieux si vous dissolvez préalablement le sulfate de quinine dans du jus de citron; vous pouvez avec une cuillerée à café obtenir la dissolution de 25 centigrammes de sel, et je vous assure que cette solution n'est point désagréable à un grand nombre de malades et qu'elle donne alors des résultats doublement bons, en ce sens que vous évitez les inconvénients locaux et que vous assurez l'action du sulfate de quinine, non seulement parce que tout est introduit, mais parce qu'il est presque instantanément absorbé à la faveur de cette grande solubilité. Voilà par conséquent une circonstance dans laquelle vous ne devrez pas manquer de faire accompagner la substance active de son adjuvant.

Il y a des circonstances cependant où vous ne pouvez pas avoir la substance à l'état de dissolution. Vous êtes obligés de vous servir de substances qui deviennent solubles à la longue et qui, par conséquent, doivent être livrées aux premières voies telles que la pharmacie nous les offre.

Je prends pour exemple le calomel. Vous ne pouvez pas

le dissoudre. Il serait soluble dans des chlorures, mais ce ne serait plus du calomel, et vous le voulez avec ses qualités particulières. Voici quel est l'artifice dont vous userez. C'est un médecin anglais, Law, qui nous a appris comment on pouvait assurer les effets généraux du calomel. Voici comment il procède, et c'est comme cela que nous faisons tous aujourd'hui. Il administre le calomel à doses excessivement minimes et très rapprochées. Les doses sont tellement minimes que par exemple ce sera un seul centigramme à la fois, dans du sucre de lait, afin d'augmenter la masse et de favoriser la division. On donne ainsi 5 centigrammes dans les 24 heures en 5 ou 10 prises. Sous cette forme, le calomel, malgré sa petite masse, détermine des effets considérables, et voici pourquoi : Il est introduit à doses très petites et il trouve dans les premières voies tous les adjuvants nécessaires à sa dissolution ; non pas le chlorure de sodium — il est fort heureux même qu'il n'en trouve pas beaucoup, car il ferait du chlorure double — mais il rencontre du mucus dans lequel il se dissout. Il pénètre avec les matières albuminoïdes dans la circulation : puis une nouvelle dose arrive, très minime, comme la première ; elle se dissout complètement, passe dans la circulation et va augmenter la dose qui existe déjà dans le sang. Et ainsi de suite, la dissolution s'effectuant pour chacune des doses que l'on a fractionnées. Lorsque le calomel a été divisé ainsi, avec des doses très minimes, on obtient des effets considérables, tellement que du jour au lendemain, parfois, on voit des symptômes de salivation, et que dans l'espace de deux jours on obtient une véritable sialorrhée, et dans trois jours des phénomènes de stomatite mercurielle. Si au contraire on avait introduit la même dose en une seule prise

et si elle avait rencontré de la difficulté à se dissoudre, elle aurait produit des effets d'excitation locaux considérables, et, reprise par la glande hépatique, elle eût été rejetée au dehors. Il y aurait eu des phénomènes d'irritation sécrétoire du foie, du côté de l'intestin des effets purgatifs ou cholagogues et non des effets généraux. Cette méthode a donné de très bons résultats, et elle est généralement employée pour produire des actions plastiques et diffuses.

J'arrive à vous parler d'un autre aspect de la question : de l'accumulation d'action. Nous venons de voir ce que c'était que l'accumulation de doses, voici maintenant ce que c'est que l'accumulation d'action.

On observe qu'en administrant un médicament à une dose toujours la même et en répétant cette administration plusieurs jours de suite, il survient des phénomènes dus à l'action de ce médicament, qui sont de plus en plus intenses, bien que, d'après les conditions dans lesquelles l'administration s'est faite, conditions de solubilité, d'état dissous même, on soit certain que tout ce qui a été administré chaque jour a été chaque jour absorbé, a dû produire tous ses effets et a eu le temps de s'éliminer, quand l'élimination pouvait se faire dans cet espace de temps.

Il ne faut pas confondre, vous le voyez, ces phénomènes d'une augmentation croissante de l'action médicamenteuse, la dose restant la même, avec la pseudo-accumulation d'action qui résulte dans certains cas d'une accumulation de doses et dans certains cas d'un changement de la préparation pharmaceutique. Car il est bon que vous soyez prévenus qu'il suffit de changer de préparation pharmaceutique pour voir survenir des accidents plus ou moins graves, en employant la même dose que la veille. C'est en-

core un point que l'expérience nous apprend et sur lequel Trousseau avait insisté.

Il avait remarqué que lorsqu'il donnait de la strychnine, de l'extrait de noix vomique en pilules, et qu'à certains moments il était obligé d'augmenter la dose et la préparation pour obtenir des effets physiologiques très accentués, il survenait le lendemain, tout à coup, des phénomènes plus ou moins graves de strychnisme. Il avait fini par remarquer que ce n'était pas seulement une accumulation de doses qui produisait ces phénomènes, mais aussi le changement de la substance pharmaceutique. C'est-à-dire qu'au bout d'un certain temps les matières s'altèrent dans les officines et surtout dans les bocaux quand elles ont subi leur préparation. Et si alors, après avoir administré une dose considérable déjà d'extrait de noix vomique, on prend un autre extrait, récemment préparé, très énergique par conséquent, et qu'on administre la même dose, on a tout simplement des phénomènes toxiques. Vous voyez que c'est là un phénomène différent de l'accumulation d'action.

Mais voici un fait : Lorsque l'on emploie une substance telle que la strychnine à l'état de sirop de sulfate de strychnine, qu'on donne la substance par doses fractionnées et qu'on répète tous les jours la même dose, ici il n'y a plus l'accumulation possible des doses, puisque tout est absorbé instantanément, il n'y a plus non plus changement de substance, le sulfate de strychnine étant toujours semblable à lui-même, et pourtant, on voit cet accroissement progressif de l'action de la substance ! Ce que je vous dis de la strychnine se voit pour un très grand nombre de substances. Comment expliquer ce phénomène ?

Il semble que les choses se passent comme si les inter-

valles entre les administrations successives de la substance active étaient assez courts pour qu'une partie de l'action qui a été produite par les premières doses persiste encore quand on vient à administrer la dose suivante, et ainsi de suite.

Je suppose ce cas particulier que l'effet de la première dose puisse être représenté par 20, et que de cet effet représenté par 20 il subsiste la moitié le lendemain, c'est-à-dire 10. Que le troisième jour il subsiste encore 5, le quart de l'action première. Vous comprenez d'avance ce qui va se produire. Lorsque vous donnerez la même dose donnant lieu à une action représentée par 10 trois jours de suite, s'il subsiste 10 de la première action, c'est donc une action représentée par 30 que vous aurez le second jour, et par 35 le troisième. On peut supposer toutes sortes de chiffres : ceux que j'ai choisis sont simples et vous rendent compte du phénomène. Nous allons maintenant chercher à nous expliquer le mécanisme par lequel peut se faire cette persistance de l'action de la substance qui est administrée toujours à la même dose, mais qui cependant donne lieu à des phénomènes de plus en plus intenses et constituent ce qu'on appelle l'accumulation d'action.

Il est à remarquer que ces phénomènes d'accumulation d'action se montrent généralement avec des doses assez fortes, quelquefois modérées, mais rapprochées, et avec des substances qui ne font pas que traverser l'organisme. Vous comprenez bien que l'accumulation ne se fera pas avec des doses faibles, qui sont détruites, éliminées facilement, non plus qu'avec les substances qui passent facilement dans l'organisme, qui n'agissent par exemple que sur les globules. Vous savez que ces substances en

général sont éliminées avec une grande rapidité, comme les gaz eux-mêmes; l'éther, le chloroforme, l'ammoniaque, enfin toutes ces substances qui agissent principalement dans le sang, sont éliminées avec une grande rapidité, et l'accumulation est très difficile. Au contraire les substances qui séjournent plus ou moins dans l'économie, qui pénètrent dans les parenchymes, qui vont au moins se mêler soit aux principes immédiats, soit à la paroi cellulaire elle-même, ou bien qui prennent part à la formation des tissus, ces substances-là sont des substances qui se montrent particulièrement favorables à la production de ce qu'on appelle l'accumulation d'action.

Où trouvez-vous les substances au sujet desquelles on ait cité cette accumulation? Je vous ai parlé tout à l'heure de la strychnine, qui va agir sur les éléments de la moelle, la pénètre, y séjourne. Vous trouvez encore le même fait à propos de la digitale, et c'est un des meilleurs exemples. Nous y reviendrons, parce qu'elle présente une particularité qui n'a pas été observée avec d'autres substances. Vous observez le même phénomène avec l'arsenic, le mercure, le phosphore, le plomb. Le plomb, c'est précisément l'exemple le plus favorable pour vous démontrer l'influence qu'a le mode de pénétration de la substance dans l'organisme sur le phénomène d'accumulation d'action. Ainsi, de très petites doses, mais répétées tous les jours, finissent par déterminer les phénomènes les plus graves, puisqu'il peut en résulter des paralysies et la mort. Voilà ces substances.

Or ce sont précisément celles qui sont le plus adhérentes pour ainsi dire à l'organisme. Maintenant, comment comprendre leurs effets? Comment se rendre compte de la manière dont elles procèdent pour augmenter d'une manière

progressive, la dose restant la même, leurs effets? On peut supposer qu'il se passe pour l'organisme vivant, sous l'influence des modificateurs que nous introduisons à titre thérapeutique, ce qui se passe dans les orages : Vous avez vu de grands peupliers qui sous le vent étaient inclinés, se relevaient, mais finissaient en fin de compte par faire un angle de 45° et même moins par rapport à l'horizon. Chaque degré dans l'inclinaison dépassait le degré précédent. On peut supposer qu'il y a quelque chose d'analogue quand les médicaments commencent à produire leurs effets : une déviation de la fonction de la cellule dans un certain sens, soit exaltation, soit affaissement, débute; puis une nouvelle dose accroît la déviation. On peut admettre cette manière de voir, mais elle est un peu trop hypothétique, elle ne repose pas sur des données assez certaines.

En voici une autre qui semble plus facile à admettre, c'est la permanence d'une certaine fraction de la substance active dans le sein du tissu qu'elle modifie. Vous comprenez bien que si, pour reprendre l'exemple de tout à l'heure, sur 20 parties de la substance active — je suppose digitale ou digitaline — il n'y en a que 10 qui soient ou éliminées, ou détruites chaque jour; s'il en reste 10 dans les éléments histologiques du bulbe, à la naissance des nerfs suspensifs, lorsque le lendemain on ajoutera 20 nouvelles parties de digitaline, il y en aura alors 30 qui se seront situées dans le bulbe pour modifier le jeu fonctionnel du cœur. Il semble que réellement c'est ainsi que les choses se passent. De façon que dans cette manière de voir il n'y aurait pas une grande différence entre l'accumulation de dose et d'action, et on dirait : *l'accumulation de dose, c'est l'accumulation des médicaments dans les premières voies; l'accumulation*

d'action, c'est l'accumulation des médicaments dans les lieux mêmes où ils accomplissent leur destinée. Et alors tout s'explique par ce séjour plus ou moins prolongé dans l'organe que choisit la substance active, dont elle fait élection.

Ceci convient à la généralité des cas; mais l'explication est insuffisante quand il s'agit de la digitale, car il y a là une particularité des plus curieuses, bien connue depuis longtemps, mais qui n'est pas encore suffisamment étudiée dans tous ses détails, et sur laquelle de récents travaux viennent encore d'appeler l'attention des praticiens. Je veux parler de cette augmentation des phénomènes physiologiques du digitalisme, après qu'on a cessé l'administration de la digitale. Ainsi on en voit très fréquemment l'exemple, lorsqu'on a administré la teinture alcoolique à la dose de 20 ou 30 gouttes par jour, ou bien l'infusion à la dose de 50 centigrammes, ou enfin la poudre de feuilles de digitale, et qu'on a obtenu ces phénomènes si remarquables, si litigieux dans ces derniers temps et bien expliqués aujourd'hui, du ralentissement progressif des battements du cœur, de la régulation progressive de ces battements et de l'augmentation de la force de propulsion cardiaque. Au bout de cinq ou six jours le pouls est tombé à 80, de 130 ou 150 qu'il avait d'abord: le praticien prudent s'arrête et il laisse à la digitale le soin de faire le reste, c'est-à-dire d'abaisser le pouls jusqu'à 60. Eh bien, il arrive dans un grand nombre de cas que l'abaissement du pouls continue non seulement dans les 24 heures, mais même dans les quatre ou cinq jours qui suivent. De telle sorte que le pouls, qu'on avait laissé à 80 en cessant le remède, finit par arriver à 40. Et ce ralentissement peut durer même un temps plus long que celui que je viens d'indiquer. On a cité dans plusieurs observations un délai plus

long encore, et mon regretté ami M. Quévenne a montré dans ses expériences que ce ralentissement qui succède à l'administration de la digitale pouvait durer dix, quinze jours. Eh bien, cela peut aller encore au delà! J'avais dernièrement dans mon service à Beaujon un homme affecté d'une maladie organique du cœur et chez lequel la digitale avait été donnée à dose convenable pour ralentir les battements du cœur. Sous nos yeux, ce ralentissement se prolongea douze et quinze jours à 54,45 pulsations. Il est sorti disant qu'il voulait voir la fête du 30 juin, disant que probablement il n'en verrait pas d'autre. Darozier cite un cas où le ralentissement s'est prolongé pendant vingt-cinq jours.

Je dis que pour ces faits l'explication de tout à l'heure est insuffisante. Nous nous sommes contentés de dire qu'il restait un peu de la substance dans l'organe dont le médicament a fait élection, le bulbe, le cerveau si vous voulez, et que cette portion de substance qui reste là vient recevoir tous les jours le complément des doses apportées. Mais ici on a supprimé le médicament, il faut donc faire intervenir une autre circonstance. C'est évidemment la suivante : c'est que la substance ne pénètre pas immédiatement dans les organes qu'elle modifie; que pendant un temps plus ou moins long elle circule, ou bien qu'elle est en réserve dans les interstices du tissu cellulaire, dans les lacunes initiales du réseau lymphatique, dans les organes qui sont en train de l'éliminer, mais qui l'éliminent avec une certaine lenteur. Évidemment il faut admettre aussi qu'il y a une accumulation de doses dans le système circulatoire et dans tous les organes qui peuvent servir de réserve pour la substance active. Vous voyez que plus nous étudions le phénomène, plus nous voyons que l'accumulation d'action et l'accumulation de dose sont deux

choses très voisines. Et encore une fois : ***accumulation de doses, c'est l'emmagasinement dans les premières voies: accumulation d'action, c'est l'emmagasinement dans l'organe où se déploie l'activité de la substance médicamenteuse.***

Maintenant, quelles sont les circonstances qui modifient cette accumulation d'action? L'une des principales, et que j'ai déjà mise en relief, c'est la rapidité avec laquelle se fait l'élimination. Quand je vous ai parlé de l'arsenic je vous ai dit : Il se peut que des doses même assez fortes soient éliminées; mais avant de l'être elles ont produit déjà des effets qui en se répétant déterminent une modalité fâcheuse de la part des organes digestifs et peuvent finir par user les ressorts de la vie. Cette même élimination, plus ou moins lente ou rapide, intervient encore ici, puisque la digitale ne doit de maintenir ses effets qu'à ce qu'elle est tenue en réserve dans les tissus. C'est donc qu'elle n'est pas éliminée au fur et à mesure de sa pénétration. En effet, c'est une des substances dont l'élimination est la plus difficile. Il semble qu'elle s'élimine par un petit nombre de voies, et j'ai lieu de penser qu'elle le fait surtout par le foie.

Ce qu'on sait bien, c'est qu'elle semble ne pas s'éliminer par la voie rénale — qui est cependant la plus ordinaire pour la plupart des substances — tellement qu'on n'a jamais pu retrouver la saveur de la digitale dans l'urine. Ainsi M. Quévenne, qui poussait le dévouement à la science à ses dernières limites, a dit qu'il avait beau faire, donner dans ses expériences des doses extrêmement élevées de digitale, jamais il n'avait pu trouver à l'urine une amertume rappelant celle de la digitaline. Et cette substance est d'une amertume telle, qu'il suffit qu'il y en ait la moindre quantité

dans un liquide, pour que le goût vous en donne la notion formelle. C'est tellement vrai, que lorsque vous prenez simplement une quantité infinitésimale de poudre de digitale amorphe, comme celle de Homolle, et que vous la mettez sur le bout de la langue, cela vous donne une saveur d'une amertume épouvantable. Et cependant, elle est à peu près insoluble dans l'eau. Vous comprenez par conséquent que si, étant à peu près insoluble, elle peut vous donner une telle amertume, c'est que son pouvoir organoleptique est excessif à ce point de vue. C'est à ce séjour si prolongé que la digitale doit de pouvoir se présenter aux organes qui sont destinés à être influencés par elle, quand elle a cessé d'être administrée.

Il y a toujours un certain degré d'accumulation d'action possible avec un certain nombre de corps, pour la quinine en particulier. Il suffit que les doses soient assez rapprochées, pour qu'il y ait toujours présente dans l'économie une quantité assez considérable de principe actif, laquelle finit par saturer, pour ainsi dire, peu à peu les organes sur lesquels elle agit, et pour que le phénomène d'accumulation se produise. C'est ce qui a lieu pour la quinine, la morphine, l'atropine.

Maintenant j'ai à vous parler d'autres circonstances qui modifient également l'intensité avec laquelle se produit le phénomène d'accumulation d'action. Cette accumulation est limitée par la destruction de la substance, par la rapidité plus ou moins grande avec laquelle se fait aussi la dénutrition, la désassimilation. Cela est tellement vrai, qu'avec des substances qui sont essentiellement *cumulatrices*, comme disent les Anglais, c'est-à-dire avec les substances métalliques, on peut s'opposer à l'accumulation d'action, en s'op-

posant à l'accumulation dans les éléments nerveux au moyen de l'iodure de potassium. Ainsi Melsens, qui le premier a montré l'influence de l'iodure de potassium, vient de recevoir un grand prix justement mérité pour de nouveaux travaux sur ce sujet. Il suffit, dit-il, en même temps que les sujets sont exposés à des émanations de plomb, de leur administrer concurremment de l'iodure de potassium, pour que jamais ils n'arrivent à cette saturation des centres nerveux et ne présentent des phénomènes de paralysie. Par conséquent, c'est là un grand service rendu à l'humanité et, je le répète, c'est un prix bien décerné.

Il y a une autre circonstance qui limite encore l'accumulation d'action, c'est l'habitude. Sans doute, d'un côté nous voyons que les substances s'accumulent dans les centres nerveux et tendent à y déterminer des effets de plus en plus considérables, pouvant même devenir fâcheux à l'occasion; mais d'un autre côté il y a dans notre organisme une disposition qui se résume par le mot *habitude*, et en vertu de laquelle nous résistons de plus en plus à l'action des substances médicamenteuses ou toxiques, comme à toutes les conditions extérieures qui peuvent nous modifier. Essayons de comprendre ce que c'est que l'habitude, et comment nous pouvons l'interpréter.

Elle peut se résumer dans cette proposition : atténuation progressive de l'action des modificateurs avec lesquels nous sommes en contact. Seulement cette atténuation progressive peut être due, ou bien à ce que notre impressionnabilité diminue, ou bien à ce que nous réagissons avec une vigueur toujours plus grande.

L'affaiblissement graduel de l'action exercée par les modificateurs sur notre organisme n'est pas égal pour tous. Et

il y a des différences telles, qu'on a été obligé de chercher quelles pouvaient être les explications qu'on en pouvait donner. Mon illustre collègue Bouchardat a dit que ces différences tenaient à ceci : d'un côté nous trouvons des substances qui, à dose suffisamment élevée, deviennent nocives pour les organismes supérieurs; d'un autre côté, des substances qui sont toxiques pour tous les organismes, quel que soit le degré de l'échelle sur lequel ils se trouvent placés. Or, dit-il, les poisons qui sont poisons pour tous les organismes sont des substances auxquelles on ne s'habitue pas; au contraire on s'habitue à celles qui ne sont poison que pour les organismes supérieurs. Loin de moi la pensée de vouloir réfuter cette manière de voir; je crois même qu'elle exprime assez bien les choses. Mais on pourrait en tirer ceci : on ne s'habitue pas aux poisons communs à tous les êtres, parce que l'on ne s'habitue pas aux substances qui exercent leur action nocive sur les facultés qui appartiennent en propre à tous les êtres vivants, comme la nutrition et la génération. Tandis qu'au contraire on s'y habitue quand elles n'atteignent que les facultés surajoutées, telles qu'un système nerveux avec toutes ces attributions si variées et toutes ces complications organiques que vous rencontrez dans les animaux supérieurs, facultés d'un ordre élevé, qui n'appartiennent pas aux êtres vivants essentiellement. Je dis que si la proposition formulée par Bouchardat était vraie, on devrait dire que les substances auxquelles on ne s'habitue pas sont celles qui sont nocives à ces fonctions pour ainsi dire élémentaires des êtres vivants; mais alors on ne devrait pas voir des substances qui sont des poisons d'une extrême violence pour les organismes inférieurs être tolérées par ceux qui sont placés aux plus hauts degrés de l'échelle.

Vous connaissez tous la poudre de pyrèthre du Caucase. C'est là un poison d'une extrême énergie pour les êtres inférieurs, pour les insectes, les arachnides; mais pour des animaux supérieurs ce n'est presque rien : c'est tout au plus si elle peut être considérée comme désagréable. Il y en a d'autres, telle que la tanaisie, qui sont des substances désagréables — elles ne flattent pas notre odorat, voilà tout — mais qui ne nous empoisonnent pas.

Vous le voyez, il y a donc des substances qui sont toxiques pour les êtres inférieurs et qui respectent les êtres supérieurs, même quand elles sont prises dans des conditions analogues. Cette particularité m'éloigne de l'idée d'admettre, sans réserve, la proposition que je vous indiquais tout à l'heure ; et pour le dire en passant, cette possibilité de voir des substances inoffensives pour les organismes supérieurs produire des effets sur les inférieurs, laisse la porte ouverte à l'espoir de voir un jour les êtres inférieurs qui représentent, d'après Pasteur, la plupart des contages, combattus par des poisons particuliers, qui par bonheur ne seraient pas nuisibles aux organismes qui porteraient ces contages. Mais ce n'est là qu'une espérance, et jusqu'à présent nous ne voyons pas de faits qui nous promettent de la voir se réaliser plus ou moins prochainement.

Je crois qu'il y aurait une distinction plus réelle à faire entre les poisons minéraux d'un côté et les poisons organiques de l'autre. On ne s'habitue pas aux poisons minéraux : nul ne peut se mettre à couvert des intoxications par l'arsenic ou par le plomb; il y a des gens qui réagissent plus ou moins, mais les accidents se produisent d'une manière inévitable. Au contraire, les substances organiques, destructibles, par conséquent, sont des substances auxquelles nous finissons par

nous habituer. Et s'il n'y a pas de Mithridate vis-à-vis de l'arsenic ou du plomb, il y en a vis-à-vis de l'opium, de la belladone, du tabac surtout.

Voilà donc plutôt la vraie distinction : substances minérales d'un côté, substances organiques de l'autre. Encore faut-il faire une réserve. Il semble qu'il y ait des substances même organiques auxquelles on ne s'habitue pas. Il y a des expériences anciennes de Cl. Bernard qui démontrent que si chez un animal on donne une certaine dose d'un certain curare et qu'on observe ce qui se passe, les effets durent tant de minutes; si le lendemain on recommence avec la même dose et la même substance, on obtient exactement les mêmes résultats, se déroulant de la même façon et durant le même temps. Il semblerait donc que vis-à-vis le curare, il n'y aurait pas d'accoutumance possible.

TRENTE-ET-UNIÈME LEÇON

De l'habitude, de l'accoutumance, influence de la prédisposition organique, ou de l'état organique local.

Messieurs,

J'arrive à vous parler de la théorie de l'habitude. Comment est-il possible qu'un organisme qui d'abord se montre si impressionnable, se montre ensuite de plus en plus tolérant, jusqu'au point de paraître insensible à l'action de doses qui pourraient déterminer des accidents graves?

Il y a plusieurs hypothèses à faire, et il est infiniment probable que les différentes hypothèses trouvent leur application simultanée, ou par groupe, dans les différents cas.

On peut supposer qu'il y a une destruction de plus en plus active de la substance nocive à laquelle on s'habitue. On peut supposer qu'il s'en fait une destruction de plus en plus rapide, et qu'alors jamais il n'entre, malgré la pénétration d'une dose assez considérable de substance, assez de celle-ci, soit dans la circulation, soit dans les éléments des tissus, pour produire les effets nocifs du premier jour. Il semblerait, dans cette hypothèse, que les carnivores, par exemple, se comportassent par habitude et à la longue, vis-à-vis les substances telles que les alcaloïdes, à peu près comme les animaux herbivores le font dès le premier jour et à l'état normal vis-à-vis ces mêmes substances. Car il est bien remarquable que, quand on étudie l'action des poisons végétaux sur les lapins, la chèvre, les ruminants, on voit que la différence n'est pas très grande quand on introduit les poisons sous la peau ou dans le système circulatoire, alors

qu'elle est différente chez les carnivores suivant le mode d'introduction. On est porté à penser, par conséquent, que c'est grâce à une destruction rapide dans les premières voies que les animaux herbivores échappent à l'action nocive des substances dont il s'agit. En effet, on comprend très bien qu'avec un travail digestif plus actif on peut voir se digérer pour ainsi dire d'une manière plus rapide les poisons. On peut admettre aussi que les sujets qui s'habituent éliminent de plus en plus vite les poisons.

Vous connaissez le rôle que joue l'élimination : c'est certainement par elle que nous échappons le plus ordinairement à l'action nocive des substances introduites dans l'économie. Je le répète : il est très probable que cette activité, de plus en plus considérable au fur et à mesure que 'organisme réagit, est la condition qui fait qu'il peut échapper aux conséquences plus ou moins graves de cette action.

Il y a aussi une autre hypothèse, c'est celle de la réaction de plus en plus énergique. C'est-à-dire que, par exemple, lorsque vous êtes exposé au froid, vous pouvez ou être déprimé, ou, au contraire, être excité; vous réagissez alors et vous effacez, par cette réaction, le phénomène positif pour ainsi dire de l'action du froid. Il avait déterminé à la périphérie une diminution de la température, une corrugation de la peau, une contraction plus ou moins énergique du dartos cutané; et puis, à la suite de ces phénomènes qui sont les phénomènes positifs, vous voyez une rougeur plus ou moins vive apparaître pour ainsi dire instantanément, grâce à la dilatation des capillaires tout à l'heure rétractés : puis la calorification s'exalte, et il se fait un relâchement des tissus. Ce que vous voyez là se produire vis-à-vis d'un re-

mède, se produit également vis-à-vis de toutes les substances introduites dans l'intérieur de l'économie. On peut donc admettre que ces phénomènes réactionnels peuvent s'accroître progressivement, ou bien on peut admettre également que dans certains cas l'impressionnabilité vis-à-vis les substances venues du dehors s'émousse peu à peu; que peu à peu, la sensibilité allant diminuant, la substance, qui d'abord était très nocive, en raison de sa très grande impression, glisse, pour ainsi dire, et passe plus tard comme inaperçue. Je le répète, voilà les quatre hypothèses que l'on peut faire. Elles sont toutes plausibles, et je pense que c'est l'ensemble qu'il faut adopter pour comprendre l'habitude.

Mais ceci suppose de la part de l'organisme vivant une faculté d'adaptation qui est très remarquable et peut s'expliquer par le mot *élasticité organique*. C'est un phénomène très général. Vous n'avez qu'à l'examiner dans les deux règnes, et vous verrez qu'il existe partout. C'est cette élasticité qui fait que des êtres peuvent avoir une aire très étendue de multiplication et qu'ils peuvent, par des modifications soit fonctionnelles, soit structurales, se mettre en harmonie avec les conditions du milieu dans lequel ils sont appelés à vivre.

L'homme, n'est-il pas vrai, vit à peu près partout. Quand nous allons dans les pays tropicaux, nous nous mettons à l'abri de la chaleur par les courants d'air; dans les pays froids par d'autres artifices, par des maisons closes à murailles épaisses, peu conductrices, avec des doubles fenêtres, avec du feu. Nous échappons ainsi aux grands extrêmes de température. Cela ne veut pas dire, dans le cas que je suppose, que nous nous adaptions; mais vous observez aussi,

lorsque vous examinez les choses de plus près, le phénomène très curieux des modifications fonctionnelles d'un côté, et à la longue des modifications nutritives de l'autre. Et quand elles se sont accentuées davantage, qu'elles se sont pour ainsi dire burinées dans la race, alors vous avez créé une race proprement dite, une espèce.

Par exemple un homme du nord va dans les pays inter-tropicaux; voyez comme les modifications qu'il subit sont intéressantes. Cet homme, qui avait un teint fleuri, je suppose, pâlit : qu'est-ce que cela veut dire? Qu'il perd de ses globules : cela signifie que les besoins de l'hématose sont de moins en moins considérables. C'est une manière de s'adapter à ce climat dans lequel il n'y a plus de combustion nécessaire, dans lequel vous n'avez plus besoin de brûler que pour faire de la force, puisque la température est presque en rapport avec celle du corps.

Les races méridionales se pigmentent de plus en plus : ceci est une chose éminemment remarquable. Qui nous dit aujourd'hui pourquoi les races se pigmentent? Par la raison que voici : c'est que, de toutes les vibrations des fluides impondérables, la plus active, c'est la vibration lumineuse, et que pour diminuer cette vibration il faut l'éteindre. Alors un pigment de plus en plus épais se produit à la surface de la peau et empêche la radiation solaire de produire les effets nocifs qu'elle peut causer.

Il en est de même pour les modifications du système pileux. La villosité s'accroît au fur et à mesure des besoins.

Il y a d'autres formes d'adaptation. Il y a les modifications nutritives et fonctionnelles qui se produisent : ce sont par exemple la diminution de l'activité de l'appareil respiratoire et l'augmentation de celle de l'appareil hépatique. Pourquoi?

parce qu'il y a moins de choses à brûler et beaucoup de substances incomburées à éliminer, sous l'influence d'une alimentation qui ne se met pas toujours en équilibre avec les besoins.

Mais rapprochons-nous davantage des faits d'habitude pure et simple. En voici quelques-uns : Un sujet a été condamné au décubitus horizontal pendant un nombre plus ou moins considérable de jours. Il se lève. Eh bien, au moment du lever, ses jambes deviennent violettes. Qu'est-ce que cela signifie? Cela signifie qu'il n'y a plus d'équilibre entre la tension musculaire des membres inférieurs et la pression que les vaisseaux ont à supporter. Mais quand le sujet passe quelques heures levé, l'équilibre s'établit : cela a été remarqué par tous les physiologistes.

Voici encore quelques phénomènes analogues : Au fur et à mesure que l'on a répété l'action de la douche froide, vous voyez s'établir plus vite la réaction. D'abord il a fallu prendre des précautions, puis le sujet a réagi contre la douche, et d'une manière excessivement active, puis l'accoutumance s'est établie. Il semble donc que l'habitude soit une sorte d'équilibre qui s'établit entre les intensités des actions des médicaments et la réaction de l'organisme. C'est donc une sorte de tolérance qui s'établit à la longue.

Mais ce mot *tolérance* éveille d'autres idées dans l'esprit de bien des médecins. C'est bien autre chose que ce que je viens de vous exposer; elle a été en effet décrite d'après une école, celle de Rasori, qui a désigné sous le nom de *tolérance* quelque chose de tout à fait différent de ce que nous devons appeler de ce nom. Qu'arrive-t-il, en effet, dans les conditions où les partisans de Rasori se sont placés? On donne le tartre stibié à dose moyenne ou faible, il détermine

de la nausée, des vomissements; et quand il est à dose un peu considérable ou que le sujet est très impressionnable, il en résulte des effets éméto-cathartiques plus ou moins intenses. Voilà les effets qui, suivant eux, appartiennent au tartre stibié. Ils manquent dans un certain nombre de cas, et s'ils se produisaient d'une manière certaine avec des doses moyennes, on les voit manquer quand on emploie des doses élevées.

Rasori a désigné ce phénomène sous le nom de *tolérance*. Mais remarquez que, même quand manquent les vomissements, il y a bien d'autres phénomènes qui se produisent : une extrême prostration des forces, un refroidissement plus ou moins général, une sueur froide et parfois visqueuse qui couvre tout le corps, le ralentissement du pouls et quelquefois sa précipitation. Cela dépend du degré et de la manière dont agit le médicament. Est-ce que c'est de la tolérance cela? Non : c'est de l'écrasement! Ce n'est pas plus de la tolérance que cette impuissance dans laquelle un lutteur qui a *tombé* l'autre a placé ce dernier. Et la preuve que c'est de l'écrasement, c'est que, si vous étudiez plus au fond, vous voyez, en même temps que ces phénomènes que je viens de décrire, de la stupeur du système nerveux et un épuisement général des forces, tellement que le sujet ne se relève qu'avec difficulté. C'est une véritable maladie que vous lui avez donnée.

Mais voici des preuves qui vous montreront qu'il ne s'agit pas d'une véritable tolérance, mais bien d'une sorte d'écrasement. Cela rappelle la fameuse dépêche du gouverneur de Marseille qui, après avoir mitraillé l'émeute, disait : Tout est rentré dans l'ordre. Oui, dans l'ordre, et même dans la mort! Généralement vous n'arrivez à ce degré de stupeur, d'abattement qui simule la tolérance qu'à

la faveur de spoliations de matières et de forces plus ou moins abondantes, c'est-à-dire que vous n'y arrivez que quand vous avez produit préalablement des vomissements, des évacuations par le haut et par le bas. Ces efforts de vomissements exigent une énergie considérable de toutes les puissances musculaires de la respiration et des puissances accessoires; par conséquent, je le répète, il y a perte de matières et de forces. Aussi ces phénomènes ne se montrent jamais d'emblée. Ce n'est pas d'emblée que dans le cours d'une pneumonie vous obtenez la tolérance, même chez les vieilles femmes. J'ai vu cela à la Salpêtrière, où on donnait jusqu'à 80 centig. et un gramme de tartre stibié. Aussi ai-je vu la pustulation de l'estomac, et des morts qui avaient lieu par le fait même du tartre stibié. Je dis que même chez les vieilles femmes, par conséquent dans des conditions de diminution de forces, on ne voyait jamais la tolérance s'établir d'emblée. Et quand s'établissait-elle? Lorsque l'on avait affaire à des sujets tout à fait épuisés ou à des formes tout à fait graves, à des pneumonies typhoïdes. Les choses se passaient alors comme dans la fièvre typhoïde. J'ai constamment remarqué et je fais remarquer tous les jours à l'hôpital, et je vous ai déjà dit ici même, qu'il est impossible d'obtenir le vomissement chez des sujets qui sont dans un état adynamique. Pourquoi? Parce que pour vomir il faut de la force, il faut une synergie très active. On a remarqué aussi (Rasori) que la tolérance s'établissait plus vite pour l'estomac que pour l'intestin, en d'autres termes que ce qui disparaissait d'abord, c'était le vomissement, mais que la diarrhée continuait. C'est toujours par cette même raison que vous voyez s'échelonner ainsi la prétendue tolérance du tube digestif. Il est clair que, puisque l'estomac ne peut manifester son intolérance que

par des efforts excessifs, ils vont disparaître les premiers. La diarrhée persiste, parce que, pour que des matières liquides arrivent à être rejetées au dehors, il suffit que le sujet se retourne un certain nombre de fois dans son lit. Beaucoup attachaient à cela une certaine importance. Il n'y a rien de plus simple : cela s'explique par des conditions toutes physiologiques et pour ainsi dire physiques. En résumé, ce n'est donc pas là une véritable tolérance, c'est un épuisement plus ou moins considérable survenu à la suite des premiers effets du tartre stibié.

Ce que je viens de vous dire du tartre stibié s'observe avec la digitale. Avec des doses faibles de 10 centigrammes matin et soir, elle détermine un accroissement de tension par augmentation de la contractilité du système circulatoire périphérique, et surtout par augmentation de la force contractile du cœur. On donne de hautes doses : elle détermine des effets complètement différents, l'irrégularité, la précipitation extrême, la difficulté de la circulation, l'accroissement de l'œdème, même la cyanose, enfin les phénomènes les plus graves. C'est encore là, dira-t-on, un effet de tolérance. Non : c'est que la digitale a pour ainsi dire pressé le ressort et a déterminé des effets véritablement toxiques à la place de ses effets ordinaires.

Cependant il existe quelque chose de vrai à propos de cette tolérance : il y a une vraie tolérance qui peut s'établir d'emblée, et qui est pour ainsi dire l'habitude survenant immédiatement, sans l'intervention du temps. Cette tolérance vraie mérite d'être étudiée. Voici comment on peut la comprendre :

Cette tolérance vraie résulte de la résistance plus ou moins considérable qu'oppose notre organisme à l'action

des modificateurs extérieurs qui seront des médicaments. Elle est de deux ordres : elle est positive ou active. Et vous allez voir que ces distinctions sont utiles.

Voici dans un premier chapitre les différents phénomènes qui peuvent se rapporter à la résistance active.

Il y a ces phénomènes de réaction dont je vous parlais tout à l'heure, réaction plus ou moins intense, subite, qui efface tout à coup les effets immédiats de la substance médicamenteuse ou des remèdes. C'est ainsi, par exemple, qu'on réagit contre le froid ou les grandes dépressions, ou contre la chaleur ou les stimulants, par ce phénomène que vous connaissez : une sudation plus ou moins considérable qui est un moyen de rétablir l'équilibre entre la chaleur intérieure et la chaleur exterieure. Puis il y a ces phénomènes de destruction à la faveur de la combustion, ou bien de destruction de ces mêmes substances à la faveur des produits qui sont fournis par l'économie et qui sont des moyens chimiques d'altérer les substances nocives. Enfin, c'est l'élimination plus ou moins rapide que nous retrouvons toujours.

Mais il y a aussi des résistances passives, c'est-à-dire d'une part la non-destruction, d'autre part le défaut d'absorption. Il semble qu'il y ait des cas dans lesquels, sans même que l'habitude ait eu le temps de s'établir, et d'emblée, il y a refus à l'absorption des substances actives; dans d'autres cas, c'est une diffusion de la substance active qui, se faisant dans une très grande masse, donne lieu à des phénomènes excessivement restreints ou même qui peuvent passer inaperçus. Si, par exemple, on introduit dans un organisme très développé une quantité de substance qui généralement est active chez la moyenne des sujets avec une

stature moyenne, il est clair qu'il pourra se faire que, chez ce sujet, la quantité de substance qui est active chez d'autres ne produise pas ses effets. Ce que je dis là d'une très grande stature, je le dirai aussi des statures diverses en rapport avec les âges. Nous y reviendrons quand il s'agira de déterminer les différentes doses qui conviennent aux différents âges et aux différents sexes. Pour le moment, je vous signale cette différence entre le petit être naissant et l'adulte. Il est clair que la même dose, toutes choses égales, introduite dans ce petit organisme, devra déterminer des effets plus considérables que dans un grand organisme dont la masse est vingt fois plus considérable, et chez qui la quantité de sang destinée à recevoir la substance est aussi vingt fois plus considérable que chez l'enfant.

Mais il y a aussi la tolérance qui s'établit d'emblée en vertu d'une diminution d'impressionnabilité, d'une sorte d'inertie que manifeste l'organisme en présence des substances, et elle varie comme varie le mode d'action de différentes substances. Voici, par exemple, les spiritueux : il est certain qu'il y a des nations qui sont sobres et d'autres qui sont destinées à faire des excès bachiques. Mais il faut convenir que les habitudes soit de sobriété, soit d'excès alcooliques, sont bien un peu et même beaucoup en rapport avec les exigences des climats et avec les impressions que ces substances font sur l'économie. Cela est si vrai que des gens du midi qui s'en vont dans le nord arrivent à boire comme les gens du nord; que les Français, en Angleterre, se mettent à boire comme les gens du pays. Il y a une autre circonstance. Ce n'est pas le besoin que l'on a, mais aussi l'intensité de l'action des effets qui permet de boire beaucoup. Ainsi, il n'est point de voyageur ayant été dans le nord de la Russie,

qui ne vous dise que, lorsque le froid est d'une extrême intensité — lisez les expéditions au pôle nord — on boit de l'eau-de-vie comme de l'eau, et sans se douter que l'on boit une substance alcoolique. C'est la vraie tolérance. C'est-à-dire que, sous l'influence de ces conditions d'anesthésie dans lesquelles se trouvent les différentes surfaces en contact avec les agents médicamenteux, il y a une diminution d'impressionnabilité par rapport à ces agents.

Il en est de même pour les températures. Suivant les conditions, le soleil peut déterminer, ou bien des accidents extrêmement pénibles, ou bien ne pas être senti du tout. Si un sujet est absolument bien portant, s'il a une grande tension, s'il n'a aucune propension à avoir des phénomènes de dilatation vasculaire, s'il n'a aucun point dans son organisme qui soit atteint de travail inflammatoire, il peut impunément s'exposer au soleil, il ne ressentira rien. Si au contraire il a déjà une céphalalgie congestive, il ne le pourra pas sans inconvénients. Si un sujet affecté d'une inflammation du poumon, dans le cours d'une affection thoracique de mauvais caractère, comme la tuberculose, est exposé au foyer un peu chaud de la cheminée en hiver, il sentira, juste au point où l'oreille du médecin découvre des phénomènes d'inflammation, une chaleur pénible. Vous voyez donc bien qu'il y a des conditions qui créent la tolérance ou l'intolérance.

Mais voici des faits bien plus curieux. Il semble, au premier abord, que tout le monde soit également justiciable d'un sinapisme ou d'un vésicatoire. Eh bien, il y a des gens qui ne répondent pas à l'action de la cantharide, et cela durera pendant une certaine période de temps, tout le temps qu'ils seront dans de certaines conditions physiologiques particulières. J'ai vu de ces cas.

Je me rappelle une pauvre dame qui avait un rétrécissement du colon descendant. Je voulus un jour lui mettre un vésicatoire et je n'ai pas pu en trouver un qui prît. Elle y a été sensible à une ou deux années de distance.

Le sinapisme est dans le même cas. Il y a des cas dans lesquels des Rigollot de bonne qualité ne donnent lieu à aucune rougeur, à aucun picotement. Ceci arrive dans des conditions déterminées. Ce n'est pas une idiosyncrasie. On peut donner des règles qui permettront de dire que tel sujet sera très impressionné, tel autre indifférent. Ainsi les femmes nerveuses, hystériques, chez lesquelles il y a une véritable analgésie, ces femmes-là ne subiront pas l'impression du sinapisme, à beaucoup près, comme les autres sujets. Et quelquefois ils produiront un peu de rougeur et pas de phénomènes douloureux, qui sont une des conditions de leur action révulsive. Et ce que je dis là des femmes nerveuses, je le dirai des sujets analgésiés. Ainsi les irritants agissent moins chez les sujets empoisonnés par le plomb dans les régions analgésiées que dans d'autres qui ont conservé leur sensibilité pour la douleur.

Voici maintenant l'opium et la belladone. Il y a des malades qui sont impressionnés par l'un, d'autres par l'autre. On peut deviner quels sont les sujets qui seront tolérants pour l'opium ou la belladone. Plus le sujet aura la pupille large, plus il aura de rétraction vasculaire avec une grande tension, plus la contractilité des vaisseaux sera active et plus il se montrera tolérant pour l'opium. De même et inversement, plus les pupilles sont étroites, plus le développement vasculaire est grand dans l'encéphale, et plus ils seront tolérants vis-à-vis la belladone. Cela est tellement vrai, que les adultes, en général, sont peu impression·

nables par l'opium, qu'ils le sont beaucoup par la belladone, et que chez les enfants l'impressionnabilité pour l'opium est extrême et très amoindrie pour la belladone. Quelle est la différence? C'est celle-ci : c'est que chez les enfants la substance cérébrale corticale est tellement vasculaire, qu'elle en est rouge et que les novices ne manquent jamais de croire à l'existence d'une inflammation quand ils constatent cet état. Il faut peu de chose pour franchir la limite et pour que cette vascularité, très considérable et physiologique, devienne exagérée, excessive, morbide. Aussi les enfants ne tolèrent pas la plus légère dose de laudanum ou d'opium. Au contraire, vous pouvez leur donner de la belladone presque autant qu'à un adulte. Ce qui existe là, cette différence qui existe entre les âges, se montre également entre les individus de même âge, suivant les conditions dans lesquelles ils se trouvent. Pour l'opium, par exemple, on peut établir cette règle générale, c'est que la tolérance est d'autant plus immédiate que le sujet est sous le coup de douleurs plus vives et accompagnées de ces phénomènes de rétraction vasculaire dont nous parlions tout à l'heure. Il faut au moins l'une de ces conditions pour que la tolérance se montre. Ainsi les tétaniques tolèrent des doses énormes d'opium. Il en est de même d'un individu affecté de névralgies, surtout dans de certaines conditions. Il y a des névralgies de deux sortes : les unes sont de pures modifications des nerfs, et d'autres de véritables névralgies congestives, des névrites, comme dit Bouillaud. Les unes sont justiciables du sulfate de quinine et des applications de sangsues, les autres de l'opium.

Il y a des insomnies opiniâtres en rapport avec un état d'ischémie durable de la substance cérébrale. Vous pouvez, dans ces cas, donner des doses extrêmement élevées d'opium

sans arriver à produire aucun phénomène de morphinisme. Ceci, au contraire, est en opposition complète avec ce que vous voyez dans un certain nombre de cas, où des sujets sont exposés à la congestion cerébrale, et chez lesquels vous ne pouvez pas administrer des doses tant soit peu notables d'opium sans augmenter les accidents ou sans les faire éclater, s'ils étaient sur le point de disparaître.

Il y a aussi d'autres catégories de remèdes qui présentent ces mêmes conditions, ou de tolérance, ou d'intolérance, même d'emblée. Les diurétiques agissent à la condition qu'il y ait une grande tension, par conséquent une ischémie générale, et surtout du côté des reins. Eh bien, lorsque vous donnez des diurétiques dans des conditions opposées à l'opportunité de leur action, ils passent comme s'ils n'étaient pas et ne produisent pas leurs effets. C'est ainsi que le vin diurétique de la Charité, celui de Trousseau, dans les conditions que je suppose, ne déterminent pas la diurèse; même ils font l'inverse, ils peuvent tarir la sécrétion.

Les vomitifs présentent ces conditions, ou de tolérance, ou d'intolérance : lorsque vous donnez même des doses faibles d'ipéca dans le but, par exemple, de déterminer tout simplement une hypercrinie des bronches; eh bien, vous provoquez très facilement le vomissement s'il y a préalablement une irritation de la muqueuse gastrique. Dans des conditions inverses, et dans des conditions particulières que nous ne pouvons pas encore bien expliquer, vous donnerez non seulement des doses élevées d'ipéca, mais aussi de tartre stibié qui sont en possession de produire presque constamment des effets émétiques : vous n'aurez rien. Par exemple, rien n'est difficile — je ne prendrai pas le fait de fièvre typhoïde adynamique, je prendrai des cas de névroses — comme

de faire vomir au milieu d'un accès de delirium tremens. Je ne vous dirai pas pourquoi, mais le fait existe. Cela rappelle même une habitude qu'ont certains praticiens et à laquelle j'ai moi-même recours dans des conditions déterminées: celle de donner des préparations alcooliques à haute dose pour arrêter les vomissements opiniâtres.

Abordons maintenant un point qui a son intérêt et qui touche à la question de la tolérance. Je vous disais que, suivant une prédisposition organique qui est irréductible à des conditions physiologiques parfaitement démontrables, il y avait une exagération dans les effets des médicaments ou au contraire une diminution; que cette diminution pouvait être telle que le médicament paraissait complètement toléré. Il y a d'autres circonstances dans lesquelles, sous l'influence de cette même prédisposition, il y a des effets médicamenteux inverses de ceux qu'on a en vue et qui sont prévus pour le remède.

Voici par exemple l'opium: vous le savez, c'est en général un moyen de diminuer les sécrétions; eh bien, il y a des circonstances dans lesquelles au contraire il les augmente. Dans quelles circonstances? Les voici. Vous avez par exemple un sujet empoisonné par le plomb, qui est atteint de douleurs, de coliques saturnines. Pendant ces douleurs il existe une ischémie profonde de tous les organes abdominaux, telle que le foie est réduit à sa plus simple expression. Eh bien, dans ces conditions-là, cette ischémie est telle que la sécrétion est impossible. Vous donnez de l'opium : non seulement il calme la douleur, mais même il ramène une certaine vascularité dans cet appareil, et à la faveur de ce retour du sang il y a un accroissement de sécrétion du mucus intestinal.

Voici un individu chez lequel la diurèse est diminuée ou

même presque supprimée par les effets d'une diminution d'afflux sanguin vers les reins. Vous lui donnez de l'opium : vous faites disparaître cette ischémie, vous ramenez une irrigation compatible avec une secrétion active, et ses reins se mettent à fonctionner. C'est ce que j'ai vu dernièrement dans une affection du cœur accompagnée d'oligurie. Ce fait est exceptionnel, mais il se montre de temps en temps.

TRENTE-DEUXIÈME LEÇON

Intolérance, substances adjuvantes, synergiques, antagonistes, contrepoisons, antidotes.

MESSIEURS,

En faisant l'étude des conditions de la tolérance, je vous faisais implicitement l'histoire de l'intolérance organique. Il suffit en effet de changer le tableau de côté, de prendre la contre-partie des différentes particularités que je vous ai indiquées comme donnant lieu à la tolérance, pour voir surgir les conditions de l'intolérance.

Lorsque nous étudions les phénomènes d'intolérance, nous voyons que dans certaines conditions du système vasculaire ou nerveux, toute espèce de stimulant devient alors un irritant véritable ou même un phlogistique et un fébrigène. Ainsi vous verrez des malades qui sont affectés de maladie gastrique, ayant une sorte d'inflammation, une dyspepsie accompagnée de phlogose des premières voies, qui ne pourront pas introduire, pour ainsi dire, une cuillerée à café d'un vin dépouillé, sans en ressentir une véritable irritation douloureuse, qui les empêche absolument d'user de cette boisson qui pourrait les remonter. Eh bien, il y a des conditions analogues pour le système nerveux central ; il y a des sujets chez lesquels il existe une telle facilité à l'hypérémie de l'encéphale, que la moindre dose de vin suffit à déterminer une céphalée plus ou moins considérable avec toutes les conséquences de cet état. Vous voyez également des sujets chez lesquels la prédisposition à vomir est tellement imminente, qu'elle constitue une imminence

morbide telle, que vous ne pouvez pas introduire le plus petit stimulant sans que ce soit une cause de vomissements, et même des aliments sans qu'ils soient rejetés à la manière des poisons. Vous voyez encore ceci : c'est qu'avec certaines conditions d'irritabilité de la peau, tout topique, si doux qu'il soit, détermine de la rougeur, une certaine irritation et un peu d'eczéma. Si le topique est un tant soit peu irritant, non seulement il détermine la rougeur, mais il donnera lieu même à des phlyctènes, à de véritables ampoules, à une inflammation plus ou moins analogue à de la lymphangite.

Chez d'autres sujets, chez qui il existe un accroissement de la force excito-motrice de la moelle, on ne peut rien donner sans déterminer des phénomènes d'excitation du côté de cet organe : certains sujets sont tellement impressionnables à la belladone, qu'avec un milligramme de sulfate neutre d'atropine vous leur donnez de la mydriase, du délire. J'ai vu des doses pareilles déterminer ces accidents chez la mère d'un de mes anciens camarades, aujourd'hui médecin des hôpitaux. Je vous citais tout à l'heure des faits analogues relativement à la morphine. Il y a des circonstances dans lesquelles on peut se rendre compte des conditions qui favorisent ces effets excessifs. C'est assez facile pour la morphine, mais beaucoup plus difficile pour l'atropine.

Pour la morphine on peut déjà prévoir que les sujets chez qui il existe une tendance hypérémique du côté des centres nerveux, seront exposés aux effets excessifs du côté du système nerveux; et c'est pour cela que chez les enfants les effets sont si considérables, et qu'il faut employer le laudanum avec tant de précautions : c'est parce qu'ils ont déjà une irrigation exagérée de la substance corticale.

Je vous parlais en dernier lieu de l'influence que la prédisposition organique exerce non seulement sur l'intensité ou la faiblesse des manifestations auxquelles les agents thérapeutiques peuvent donner lieu, et je vous disais que dans certaines circonstances il se produit, soit autre chose que les effets voulus, soit des effets complètement inattendus.

Ainsi, quand on administre certains agents, tels que la digitaline, à la place de ce ralentissement du pouls, de cette augmentation de tension, de la force de propulsion cardiaque et par conséquent aussi de tous ces phénomènes de retour que présentent les sujets chez qui on amène une modification favorable dans la circulation, on observe parfois l'inverse. C'est-à-dire que plus vous insistez sur l'usage de doses même modérées de digitale, plus vous voyez se produire des phénomènes d'asystolie considérables. Qu'est-ce que cela prouve? Cela prouve, ainsi que j'ai essayé de l'établir dans un travail récent, qu'à un certain moment l'asystolie ne consiste pas seulement dans les phénomènes d'ataxie, mais qu'il y a réellement alors une paralysie des différents nerfs — nombreux, vous le savez — qui animent le centre circulatoire. Et à ce moment, si vous intervenez avec la digitale, vous ne faites qu'augmenter l'asystolie, qui est devenue de la cardiaplégie. Je vous parlais des exemples paradoxaux dans lequels ce n'est pas seulement un des phénomènes profondément connus qu'on voit ne pas se produire, mais où ce sont des phénomènes tout à fait inattendus, inverses, en dehors de tout ce qu'on connaît, qui se produisent. Et je vous citais l'opium, qui est évidemment un hypocrinique et qui, dans certains cas, est un moyen d'augmenter la sécrétion intestinale, par exemple dans la colique sèche, où c'est un moyen de calmer la douleur et

aussi de favoriser le retour des sécrétions intestinales, et même des sécrétions des glandes annexées au tube digestif, c'est-à-dire du foie. Je vous ai expliqué ce mécanisme.

Il y a quelque chose de tout aussi paradoxal qu'on peut observer avec les purgatifs. Lorsque vous avez jugé chez un malade qu'il y a nécessité de purger énergiquement, vous vous adressez d'emblée aux purgatifs drastiques. Eh bien, il y a des cas dans lesquels, si l'irritabilité est grande, vous arrivez non seulement à ne pas produire les effets purgatifs désirés, mais où vous faites l'inverse : vous augmentez la constipation. Si au contraire vous venez à prescrire des purgatifs excessivement doux, de l'huile de ricin, des purgatifs salins sous forme d'eaux minérales amères ou de solutions de sulfate de soude, vous obtenez des résultats considérables. Que s'est-il passé ? C'est que dans ces cas il y avait une telle irritabilité que, sous l'influence du drastique, c'est la phlogose que vous avez provoquée et non pas seulement une petite irritation. Et vous le savez, toutes les fois qu'une inflammation est intense, non seulement il n'y a pas accroissement de sécrétion, mais il y a sécheresse. Vous n'avez qu'à voir un œil extrêmement enflammé : il est sec. Vous n'avez qu'à voir les sujets qui après un refroidissement ont une grippe : ils commencent par avoir une grande ardeur de poitrine et une sécheresse absolue. Le jour où il commence à se produire une sécrétion, un catharre bronchique, ce jour-là l'inflammation est déjà diminuée. Ces phénomènes vous rendent comptent de ce que font les drastiques eux-mêmes.

De l'ensemble des faits que j'ai passés en revue devant vous dans ces deux leçons, on peut dégager la règle suivante : c'est que *les effets des substances médicamenteuses sont*

d'autant plus intenses que l'économie était déjà déviée dans le sens vers lequel la substance médicamenteuse pousse l'organisme, et que *les effets sont d'autant moindres, et par conséquent, ce qui revient au même, la tolérance est d'autant plus grande que l'économie s'est plus deviée dans un sens opposé à celui vers lequel la pousserait la substance médicamenteuse*. En d'autres termes, si vous avez un sujet en voie d'ischémie et si vous introduisez des substances capables de déterminer des hypérémies, de la phlogose, il résistera à l'action des médiacments. Si au contraire il était dans des conditions déjà semblables à celles où le placerait la substance médicamenteuse alors l'action du médicament est énorme, et les phénomènes toxiques se produisent avec u extrême facilité.

Mais ces déviations, ces prédispositions organiques ont des origines très diverses. On peut être dans des conditions d'ischémie ou d'anémie, on peut être dans des conditions favorables à la phlogose, à l'hypérémie, ou par suite de dispositions naturelles, comme chez les sujets qui ont une tendance congestive — et il y a un jour où elle se manifeste d'une manière bruyante — ou bien on peut être arrivé à ces déviations en vertu de conditions tout à fait artificielles, et ce sont des médicaments, des substances toxiques, des conditions de milieu qui ont produit ces déviations.

Et alors ici nous nous trouvons en présence de ce qu'on appelle la synergie des substances ou bien leur antagonisme. C'est-à-dire que nous avons affaire à des circonstances dans lesquelles il y a, pour ainsi dire, une maladie artificielle déterminée par une substance médicamenteuse antérieure, et qui vient ou aider, ou contrecarrer la maladie principale, déterminée par une autre substance médicamenteuse. Ici nous n'avons plus

une distinction si formelle entre l'influence des médicaments ou du sujet, parce que, vous le verrez, elles se mêlent constamment. Néanmoins je dois vous résumer l'histoire de l'antagonisme d'une manière assez complète, parce qu'elle est indispensable d'une part à l'art de formuler et d'autre part à l'intelligence des phénomènes qui ont lieu lorsque vous administrez des antidotes ou bien lorsque vous faites entrer dans une même formule des substances antagonistes.

J'arrive donc à vous parler d'abord du mode d'action des substances adjuvantes, ou des substances synergiques par rapport aux substances principales que vous décidez d'employer. Il y a ici des modes d'action très divers et que vous connaissez déjà par avance, parce qu'ils se retrouvent constamment lorsque l'on étudie l'histoire des médicaments. Il est des substances accessoires, secondaires, qui jouent le rôle d'adjuvants chimiques. Ces substances servent par exemple à aider la dissolution, la transformation, la métamorphose chimique de la substance destinée à l'absorption, et par conséquent à favoriser l'absorption. Je n'ai qu'un mot à dire, puisque vous connaissez ces faits. Les acides servent à favoriser la dissolution des bases, et réciproquement les bases, celle des acides. Les chlorures des premières sections sont des dissolvants, pour ceux des dernières je n'ai pas besoin de m'étendre. En second lieu il y a, de la part des substances accessoires et qui jouent le rôle d'adjuvants, cet effet d'empêcher l'action topique de dépasser une certaine mesure, et par conséquent d'empêcher par là une diffusion de la substance. Vous le savez, je vous l'ai expliqué déjà : quand l'action topique est très irritante, quand il en résulte une hypercrinie, une phlogose, l'absorption se fait mal. Par conséquent, nous avons dans un certain nombre

de cas intérêt à réduire ces effets topiques pour favoriser l'absorption.

Pour empêcher cette action topique, il y a un certain nombre de moyens qui sont mis en usage. Ainsi des moyens mécaniques : la substance est enrobée dans une poudre inerte, elle est recouverte d'une matière mucilagineuse, elle est enrobée dans la gomme, qui empêche que la substance active ne se mette encontact, en trop grande quantité à la fois, avec la muqueuse stomacale et produire des effets topiques exagérés. Dans d'autres cas la substance adjuvante ou le correctif constitue une combinaison qui rend la substance principale moins irritante. C'est ainsi, par exemple, que l'aloès et la scammonée, se combinant avec le savon médicinal, partagent la base avec cette sorte d'acide, et qu'il en résulte une substance dont les affinités sont partiellement satisfaites et qui est moins irritante pour la muqueuse sur laquelle elle est appliquée. Il y a d'autres substances qui sont destinées à diminuer la douleur, par conséquent l'irritation topique, et à diminuer certains phénomènes, comme par exemple l'action de vomir, qui survient très souvent à l'occasion de l'introduction des médicaments. Ce sont là les correctifs par excellence. Ces substances sont très nombreuses. Vous employez quelquefois des perles d'éther que vous administrez avant le médicament capable de produire des douleurs d'estomac, plus souvent quelques gouttes de laudanum ; d'autres fois une pilule composée, dans laquelle vous ferez entrer des substances narcotiques, dont les effets se combineront avec ceux du médicament lui-même. Dans un certain nombre de cas vous donnez aussi des boissons gazeuses ou bien des eaux minérales naturelles qui renferment des gaz, et elles sont de nature à empêcher le

vomissement chez les sujets prédisposés. Il y a des correctifs qui sont très fréquemment employés, qui se trouvent dans toutes les vieilles formules et qui sont un peu trop négligés aujourd'hui. L'empirisme a montré que les substances aromatiques sont éminemment bonnes pour faire passer un grand nombre de substances actives; que la saveur de la teinture de canelle, du gingembre, de la teinture de cardamome sont excellentes. Lorsque vous donnerez, je suppose, des préparations de colchique, si vous avez intérêt à faire que ces préparations soient absorbées, ne manquez jamais de les associer à des préparations du genre de celles dont je vous parle, qui empêchent ces substances de produire un effet topique sur l'estomac, c'est-à-dire la nausée, le vomissement, et quelquefois aussi sur le tube digestif, c'est-à-dire la diarrhée. Ces correctifs, je le répète, sont véritablement très utiles dans un grand nombre de cas.

Il y a aussi des substances qui doublent l'action de la substance principale en ouvrant pour ainsi dire les voies. Ainsi, si vous voulez faire suer à l'aide des substances aromatiques combinées par exemple à de l'acétate d'ammoniaque, il est bon d'associer l'opium à ces substances; il est même bon dans certains cas d'y associer l'ipéca. Pourquoi? Vous direz que l'opium est déjà diaphorétique et passe en partie par la peau, et qu'il détermine même des éruptions; mais ce n'est pas un diaphorétique très puissant: les préparations ammoniacales certainement sont plus énergiques que l'opium. Eh bien, quand vous voulez faire suer autant que possible avec les anciens moyens de la matière médicale, il sera bon de combiner l'action de ces diaphorétiques à celle de l'opium et de l'ipéca, car l'opium tend à relâcher les vaisseaux de la peau, enlumine le visage, donne un aspect ébrieux aux

personnes qui en prennent de petites quantités, et par conséquent il tend à pousser à la peau.

L'ipéca fait quelque chose d'analogue par un mécanisme très différent. Employé à petite dose, comme dans la poudre de Dower, par cet état de nausée dans lequel il met les sujets, il donne lieu à une tendance sudorale que tout le monde a remarquée : tous ceux qui sont dans un état de nausée ont la sueur qui leur perle sur le tronc, en même temps il se fait une hypercrinie de toutes les substances confiées à la circulation ; aussi l'association de ces substances est-elle utile pour favoriser la sudation.

La digitale produira des effets tout contraires : avec la tension qu'elle détermine, avec la propulsion cardiaque plus énergique, elle tendra à déterminer la diurèse aqueuse et elle la détermine par elle-même sans aucune autre substance. Mais si vous voulez faire passer par les reins une grande quantité de substance chargée de modifier la muqueuse vésicale, vous pourrez ajouter la digitale et vous obtiendrez une diurèse plus considérable, tandis que si vous associez de l'opium il en passera davantage par la voie cutanée.

Voici encore une autre modification de cette action dirigeante que présentent un certain nombre de substances vis-à-vis des substances principales. Je vous ai parlé déjà de ce que j'appelle les *corps vecteurs*, qui semblent dans certains cas mettre leur veto pour empêcher le passage et qui dans d'autres semblent entraîner les substances vers une voie qu'elles ne suivent jamais. Je vous ai indiqué le camphre, qui semble empêcher le passage de la cantharidine par les reins ; je vous ai cité aussi l'iode, qui, combiné au fer, force le fer à passer par les glandes salivaires, quand jamais

il ne suit cette voie en dehors de ces conditions particulières dont il s'agit. Vous ne voyez pas cela avec le sulfate, le lactate ou le carbonate de fer. Voici une autre circonstance encore où des substances secondaires, accessoires, peuvent venir ajouter quelque chose aux effets de la substance principale : c'est lorsque ces substances, tout en ayant une activité moindre que la substance principale, agissent exactement dans le même sens, sont de véritables synergiques et peuvent être considérées comme des succédanés de la substance principale.

Les amers nous en offrent un exemple. C'est une chose remarquable de voir que les amers, quelle qu'en soit l'origine, exercent une action toujours la même, à l'intensité près. On peut dire que l'action est identique, et tellement identique que, lorsque vous faites agir une solution un peu concentrée de principes amers, par exemple du quassia amara, et lorsque vous introduisez cette solution cencentrée sous la peau d'une grenouille, vous déterminez du tétanos, exactement comme avec la strychnine. Des faits analogues sont observés avec les autres amers, en sorte qu'il semble qu'il y ait là tout simplement une courbe décroissante depuis l'amer principal, c'est-à-dire la strychnine, jusqu'aux amers fournis par les plantes indigènes, et qui ne diffèrent que par l'intensité de leurs effets. Il est clair que si vous associez ces différentes substances les effets s'ajoutent et qu'on obtient une préparation complexe qui est très active.

Les émétiques sont eux-mêmes dans le même cas. Ils se partagent, comme vous le savez, en deux catégories. Ceux qui font vomir en agissant sur la périphérie, et ceux qui au contraire agissent sur le bulbe; ceux qui agissent à la

manière de l'embarras gastrique et ceux qui agissent à la manière de la méningite. Ces émétiques peuvent s'associer par catégories. Rien n'est plus commun que de voir donner $1^{gr},50$ d'ipéca et 50 centigrammes de tartre stibié. Cette association est très heureuse, et fait plus sûrement vomir qu'avec chacun d'eux séparément. Seulement, on pourrait de même associer les différents émétiques qui agissent sur le bulbe. Les purgatifs exosmotiques, qui sont plutôt des purgatifs diacriniques, se prêtent, vous le savez, un mutuel secours; ils sont presque toujours associés dans les formules que nous prescrivons ou bien dans la nature, comme dans les eaux minérales amères, qui toutes ont à peu près la même composition, venant d'ailleurs des mêmes terrains.

Il y a aussi une autre circonstance dans laquelle on voit s'ajouter un effet auxiliaire aux effets principaux, c'est lorsque nous associons par exemple des stupéfiants qui n'ont pas une manière d'agir semblable, mais qui n'en ont pas moins au fond des manières analogues d'action. Les uns se portant sur une division, les autres sur une autre du système nerveux. Voici par exemple des formules dans lesquelles on met de la belladone, de l'opium, de l'éther et de l'eau de laurier-cerise : eh bien, ces substances, qui portent leurs effets sur des divisions distinctes du système nerveux, associées, produisent des effets qui vont dans le même sens, se prêtent mutuellement secours. L'opium agit de préférence sur les hémisphères cérébraux, la belladone produit des effets plus notables du côté de l'appareil visuel et prédispose aussi au sommeil, l'éther est un moyen de diminuer la sensibilité générale, l'eau de laurier-cerise exerce son influence sur l'hématose. Eh bien, par cette combinaison de moyens on arrive

à calmer plus facilement un sujet que si l'on employait un seul de ces agents. Voilà donc un cas dans lequel des substances qui agissent d'une manière différente sont complémentaires.

Vous trouvez encore la même chose dans ce qu'on appelle les purgatifs complets. Il y a des purgatifs qui agissent sur la contractilité intestinale, il y en a d'autres qui agissent en irritant la muqueuse et qui augmentent sa sécrétion, il y en a d'autres qui agissent comme irritants du foie et qui par conséquent produisent des effets d'hypercrinie hépatique. Vous pouvez réunir tout cela à des substances qui agissent surtout comme exosmotiques, avec la réserve — que je fais toujours — que ce n'est pas un phénomène purement physique, mais qu'il y a là l'intervention active d'un organe sécréteur. Si vous associez cela, vous faites un purgatif complet, comme la *médecine noire* du Codex, qui agit souvent beaucoup mieux qu'un purgatif simple qui demanderait des doses beaucoup plus considérables. Et cette association des trois espèces de purgatifs donne des résultats plus certains et obtenus plus facilement, à moins de frais, que ne le ferait un drastique très énergique, mais qui n'agirait que d'une seule façon.

Il en est de même pour les diurétiques. Dans le diurétique amer de la Charité il y a une association de substances qui donne des résultats excellents. De même, dans le vin diurétique de Trousseau il y a une grande quantité de substances qui se prêtent mutuellement secours et qui donnent des résultats plus considérables qu'une seule substance diurétique.

Il y a enfin des cas dans lesquels les substances qu'on associe portent leurs effets chacune sur un appareil, sur un

émonctoire particulier, où chacune agit à sa manière. Mais de l'ensemble de ces actions il résulte des effets thérapeutiques considérables.

Voici par exemple un cas de cachexie avec hydropisie: nous donnons des toniques pour relever les forces et rendre le malade plus impressionnable à l'action des remèdes; alors on peut donner des purgatifs, des diurétiques qui produisent l'exonération de cette substance en réserve dans le tissu cellulaire et dans les cavités séreuses.

Voici encore des cas de diathèse dartreuse : nous donnons, je suppose, l'arsenic, si c'est le medicament ce qui paraît préférable; mais en même temps nous donnons aussi des moyens très variés d'agir, et sur la peau, et sur le tube digestif, pour produire de ce côté une révulsion plus ou moins intense.

Voici encore un syphilitique : en même temps que nous donnons une substance propre à faire disparaître les manifestations, nous donnons aussi des toniques pour empêcher le malade de fléchir sous le coup des effets du virus.

Dans la méningite nous donnons du bromure de potassium, du calomel qui est un moyen d'agir comme antiplastique; mais en même temps nous produisons un appel irritatif du côté des extrémités, nous mettons soit des sinapismes, soit des vésicatoires. Eh bien, tous ces moyens concourent à un même but. Ces substances ne sont pas véritablement des synergiques : elles ne le deviennent qu'à la condition que nous comprenions que l'organisme représente une véritable unité; en raison de la solidarité des organes nous obtenons des effets révulsifs, parce que les liens sympathiques qui existent entre les différents appareils font que l'action que l'on exerce sur l'un, retentit

sur l'autre, et comme il semble que nous n'ayons à un moment donné qu'une certaine quantité de force, quand on vient à produire une révulsion, une dérivation, une irritation sécrétoire très forte, dans ces conditions-là on dépouille l'économie et on empêche que le travail qui se passait d'un autre côté n'ait à sa disposition les matériaux nécessaires pour qu'il se développe : c'est une manière de comprendre la révulsion.

De même qu'il y a des circonstances dans lesquelles les substances médicamenteuses accessoires viennent prêter secours aux principales par les différents procédés que je viens d'indiquer, de même, dans d'autres cas, il y a des substances médicamenteuses qui viennent mettre obstacle à la réalisation des effets des substances principales. Ce sont ce qu'on appelle les antagonistes; ils se distinguent en antagonistes chimiques et antagonistes pharmacodynamiques. Les antagonistes chimiques sont les seuls qui aient été connus de nos devanciers. Autrefois on ne connaissait que ce qu'on appelle aujourd'hui des contrepoisons. Aujourd'hui, les acquisitions récentes de la science nous ont montré au contraire l'importance considérable de l'action antagoniste des substances dans l'action pharmacodynamique. Et de là est né ce qu'on appelle l'antagonisme thérapeutique, que j'ai proposé d'appeler l'antidotisme parce que l'autre mot existe déjà en pathologie.

Il y a donc des antagonistes chimiques et des antagonistes pharmacodynamiques.

Le nombre des cas dans lesquels les antagonistes chimiques se montrent est très considérable. Par exemple, nous jetons dans l'estomac quelque chose qui est desitné à agir par ses qualités d'alcali : il rencontre de l'acide

chlorhydrique : il devient un sel. Dans d'autres cas nous donnons de l'acide phosphorique, il rencontre dans l'estomac des substances alcalines, il s'y combine, et alors les urines ne révèlent presque rien. Dans d'autres cas ce sont des substances qui, sous la forme de sels solubles, sont introduites dans les premières voies et qui rencontrent du chlorure de sodium, de façon à former un sel insoluble. De même le tartre stibié peut être détruit, ainsi que les alcaloïdes. Par conséquent, voilà une foule de circonstances dans lesquelles l'action des médicaments est empêchée.

Mais l'antagonisme dynamique, l'antidotisme réel est bien autrement intéressant. Sans doute on a bien exagéré la valeur antagonistique d'un certain nombre de substances, et il règne à cet égard beaucoup d'erreurs. Néanmoins, l'antagonisme thérapeutique est très fréquent, mais pas avec la valeur qu'on lui accorde en général. On peut dire qu'il n'y a presque pas un cas dans lequel deux substances jouant des rôles différents peuvent s'opposer immédiatement, de manière à neutraliser leurs effets d'une façon régulière.

Il y a peut-être une exception : le cas de l'ésérine et de l'atropine. On savait, dès le début de l'apparition de la fève de Calabar, que c'était un myosique par excellence : on a dû comprendre tout de suite qu'elle était l'opposé de la belladone. Mais on a recherché plus tard les conditions dans lesquelles se produisait cet antagonisme, et des expériences presque simultanées ont été faites en France par Bourneville et en Angleterre par Fraser. Il en est résulté ce fait, que pour ces deux substances l'antagonisme est presque parfait. Voyez en effet ce qui se passe.

Voici l'atropine : comme vous le savez, elle diminue les forces de la paire vague; au contraire l'ésérine augmente sa

puissance. En d'autres termes, l'ésérine diminue le nombre des battements du cœur, et au contraire l'atropine les augmente singulièrement. L'ésérine augmente la tension, l'atropine la diminue.

Ce sont là des choses corrélatives d'ailleurs. Vous savez que, d'après Marey, la tension est diminuée quand le nombre des pulsations est augmenté.

L'ésérine augmente la sécrétion des glandes salivaires, lacrymales, intestinales et rénales. Eh bien, l'atropine diminue toutes ces sécrétions. L'atropine diminue la contractilité des artères, et l'ésérine celle des veines. L'atropine produit la mydriase, et l'ésérine le myosisme. Par conséquent on peut dire que l'opposition existe sur tous les points.

Malgré cela, il y a des circonstances qui vous montrent que cet antagonisme n'est pas aussi absolu qu'on pourrait le croire et qu'il ne s'établit pas dans des proportions équivalentes sur tous les points. Il n'est pas aussi absolu, attendu que si l'ésérine diminue la contractilité des veines souvent, dans un certain nombre de cas elle l'augmente, lorsqu'elle est donnée à petites doses. D'un autre côté, si vous considérez le myosisme déterminé par l'ésérine comparé à la mydriase de l'atropine, les deux substances ne se font pas équilibre. Le myosisme est plus faible que la mydriase, si bien que cette dernière lui survit. Par conséquent, vous pouvez en conclure que les deux substances ne pourraient pas se servir réciproquement d'antidote. Ce qui n'est pas obtenu dans ce cas parfait, à plus forte raison vous ne l'aurez pas dans d'autres, comme par exemple lorsqu'il s'agit de la belladone comparée à l'opium.

TRENTE-TROISIÈME LEÇON

Antagonisme de la morphine et de l'atropine, de l'antagonisme thérapeutique en général.

MESSIEURS,

On a fait beaucoup de bruit autour de l'antagonisme de la morphine et de l'atropine. Notez que je ne regrette pas qu'on ait mis en lumière l'antagonisme de l'opium et de la belladone; il avait été indiqué par Giacomini, par Corrigan, et plusieurs médecins avaient fait usage de cette notion pour combattre un certain nombre d'affections. Graefe, le premier, a eu l'idée, en face d'affections cérébrales avec myosisme, de donner la belladone, se disant que, puisque la belladone détermine la mydriase, il était probable que, quand spontanément il existe un état morbide accompagné de rétrécissement pupillaire, la belladone doit avoir de bons effets; et inversement, il a donné l'opium dans les conditions où il voyait la pupille grande. En effet, il a obtenu des résultats thérapeutiques considérables. J'ai moi-même suivi cet exemple, et dans bien des cas j'ai eu à me louer d'avoir marché sur ses traces. Tout récemment encore j'avais à Beaujon une femme qui avait été apportée avec un délire aigu : on lui avait injecté 5 centigrammes de morphine sous la peau, on lui avait donné 5 grammes de chloral, je ne sais combien de bromure de potassium. Quand j'arrivai à la visite elle était dans un état d'agitation que rien n'avait pu vaincre, elle avait les yeux injectés, ébrieux, les pupilles étroites; je pensai que dans ce cas ce n'était pas l'opium qui agirait, que ce serait une substance qui augmente les dimensions de la pupille : l'atropine.

Mais comme j'essayais la duboisine à ce moment, c'est-à-dire cet alcaloïde si voisin de l'atropine et qui présente une immense activité d'action, j'en introduisis un milligramme sous la peau. Eh bien, dans l'espace de dix minutes le calme fut obtenu, la malade cessa de s'agiter et de vociférer, et lorsque nous revînmes près d'elle ses prunelles étaient agrandies, ses yeux moins injectés, et quand on est venu pour la conduire à Sainte-Anne, on a eu toutes les peines du monde à la réveiller. Vous voyez que voilà un véritable triomphe.

On se dirige donc d'après les conditions anatomiques dans lesquelles se trouve l'appareil nerveux central. Je le répète, cet antagonisme nous sert; il nous montre les conditions dans lesquelles certains moyens doivent être employés, et même il nous apprend que dans ces conditions déterminées nous pouvons opposer dans une certaine mesure la morphine à l'atropine.

Mais il ne faut pas se faire d'illusions: cet antagonisme est très partiel. Mon regretté ami Béhier, qui prenait les choses avec passion, avait été frappé de l'antagonisme partiel, et il a été jusqu'à penser, avec beaucoup d'autres d'ailleurs, que l'opposition était absolue, qu'elle se soutenait dans tous les cas, et que par conséquent c'étaient là de véritables contrepoisons, et qu'à partir du moment où cette notion était introduite dans la science il n'y avait plus à se préoccuper de l'empoisonnement par l'atropine ou par la morphine, et qu'ayant un moyen d'introduire ces substances dans le tissu cellulaire on avait aussi celui d'assurer leurs effets. C'est là une erreur, et il y a eu quelques notes discordantes au milieu de ce concert d'éloges donné à l'idée de l'antagonisme absolu de l'atropine et de la morphine. Déjà on avait vu que cet antagonisme ne se soutenait pas avec

des doses un peu élevées; un certain nombre de phénomènes paraissaient alors qu'on les donnait simultanément, et ces phénomènes de stupeur — car tous les deux sont des stupéfiants — avec des doses plus ou moins élevées, arrivaient tout simplement à être plus généraux, mais ils n'étaient pas le moins du monde combattus par les effets particuliers de chacune des substances. Vous trouverez dans un excellent travail, dans un livre que je ne saurais trop vous recommander, celui de John Harley, d'excellents renseignements sur l'opium et la belladone. Il démontre par une série d'expériences très variées, très bien faites, que non seulement l'antagonisme n'existe pas avec les doses élevées, mais que les effets s'ajoutent, et que quand on emploie les doses considérables d'atropine pour combattre le morphinisme toxique, on obtient au contraire des effets plus rapides et une mort plus certaine. Vous me direz : Comment se fait-il que l'illusion ait persisté pendant des années, et comment se fait-il qu'à chaque instant, même encore récemment, les journaux enregistrent des faits dans lesquels nous voyons qu'un empoisonnement par le laudanum a été combattu avec efficacité par l'atropine ou par une préparation de belladone? Mais c'est toujours la même histoire! L'illusion vient de ce qu'on ne connaît pas la marche naturelle des maladies. Il n'est aucun observateur qui ne se soit imaginé que des doses fabuleuses de laudanum, excessives d'atropine étaient nécessairement et fatalement mortelles. Il l'ont si bien cru qu'ils ont admis l'antagonisme parfait par cela seul que les malades en revenaient. Car voici les faits : un homme est dans le coma, on lui fait des injections d'atropine, il échappe : succès de l'atropine! Pas du tout.

Un jour un pharmacien du voisinage de l'hôpital Saint-An-

toine nous amène une femme qui venait de lui acheter du laudanum et qui l'avait avalé devant lui. Il y en avait une telle quantité qu'il y avait de quoi empoisonner beaucoup de gens. Le pharmacien effrayé emporte la femme à l'hôpital; on s'apprête à administrer la belladone à haute dose. Cette femme fut pendant un certain temps soumise à des phénomènes d'intoxication vague, elle tomba dans un état de stupeur profonde et elle revint à elle longtemps après. L'interne qui avait administré la belladone était enchanté : il avait rappelé à la vie une pauvre femme. Par malheur, cette femme avoua qu'elle avait l'habitude de boire du laudanum et que la dose dépassait de bien peu ce qu'elle prenait d'ordinaire. Pour en avoir, elle faisait faire des prescriptions et elle ramassait des quantités considérables de laudanum, dont elle s'abreuvait et qui lui causaient une sorte d'ivresse qu'elle recherchait, et à un degré ultérieur un sommeil qui aurait été chanté par les poètes espagnols. Cette femme est allée plus tard à Necker et elle a répété là tout ce qu'elle avait dit ailleurs, c'est-à-dire qu'elle buvait du laudanum comme certaines personnes du vin.

Voici un fait relatif à l'empoisonnement par l'atropine où personne n'est intervenu et qui vous montrera que l'empoisonnement le plus violent est cependant souvent suivi de recouvrance : Un de mes clients d'autrefois, un avocat, était sujet à des migraines horribles. Or, ce qui n'est qu'une petite maladie pour des gens de loisir est quelque chose de grave pour des gens qui ont à travailler à jour fixe. Il me demandait toujours de le débarrasser de sa migraine : Si je connaissais un moyen, lui disais-je, je l'emploierais pour moi-même. Genre de vie réglée, un peu de bromure de potassium. Un jour il rencontra chez un ami un médecin qui lui dit :

Comment! M. Gubler ne vous débarrasse pas de votre migraine ! mais c'est facile. Celui-ci ne voulut pas accepter de consultation dans un salon. Mais un jour que j'étais en province, comme il eut un accès de migraine et que je ne pus pas venir, il alla voir ce médecin. Celui-ci fit son ordonnance et lui donna 10 centigrammes de sulfate d'atropine dans 30 grammes d'eau. Il lui recommanda de prendre la potion par cuillerée à café jusqu'à disparition de sa migraine. Mon client pensa qu'une cuillerée à café c'était bien peu : il prit une cuillerée à dessert, c'est-à-dire quelque chose comme 6 ou 8 centigrammes d'une solution à 10 centigrammes pour 30. A peine avait-il avalé ce breuvage qu'il éprouve une sensation étrange de malaise, et il est saisi d'un délire subit. Dans son délire — comme c'était un jeune avocat qui avait son cabinet dans sa chambre — il se lève, met le pied dans sa corbeille aux papiers, croyant être sur son lit, et tombe. Il reste là jusqu'au lendemain matin, personne n'ayant rien entendu ; puis au jour, saisi par le froid, il revient à lui, toujours ne voyant pas clair. Il rassemble ses souvenirs et il se rappelle ce qu'il a fait. Il en revint très bien : je l'ai vu le lendemain soir, il avait des pupilles très larges, mais il n'y avait plus de signes d'intoxication. Notez qu'on ne lui avait rien fait! Connaissez-vous pourtant beaucoup d'histoires d'empoisonnement par l'atropine avec des doses aussi fortes : trois centigrammes avalés d'un coup, en solution?

Eh bien, quand on a été témoin de faits de ce genre, on ne croit pas aussi facilement à l'histoire de l'antidotisme de l'atropine avec la morphine. Et je vous engage à ne pas vous y fier, à ne pas croire qu'il suffira de donner des doses d'autant plus grandes d'atropine qu'il aura été pris des doses plus grandes de laudanum.

Vous voyez, voilà les deux substances sur lesquelles la doctrine de l'antagonisme, poussée jusqu'à l'antidotisme parfois, a été établie. Ces deux substances ne sont pas des antidotes véritables. C'est qu'en fait, pour que l'antagonisme soit efficace ensuite, il faudra la réunion d'un nombre de conditions qui est tel qu'on ne le rencontre à peu près jamais. Vous comprenez bien que pour que deux substances se servent réciproquement d'antidote, il faut qu'elles soient antagonistes à la fois sur tous les points où l'action de l'une d'elles s'est portée. Car enfin, s'il y a un seul point qui échappe à l'action du contrepoison, alors vous aurez déterminé des phénomènes contraires dans de certains points plus favorisés, et vous aurez permis le développement progressif, excessif, léthal de tous les accidents qui se produisent d'une autre côté.

Je prends un exemple : Vous connaissez les effets du chloroforme administré par les voies respiratoires. Il produit des phénomènes d'excitation d'abord, de stupeur ensuite, et ces phénomènes s'échelonnent dans l'ordre suivant : les hémisphères cérébraux et les sens spéciaux, l'ouïe, restant le dernier de ces sens en éveil ; après les hémisphères, il porte son action sur la moelle épinière. Ce n'est que plus tard, à un degré trop avancé, qui est l'empoisonnement, que le chloroforme porte ses effets sur le bulbe, origine des nerfs de la paire vague, au nœud vital, comme Flourens l'a appelé. Je suppose que vous assistiez à un de ces empoisonnements par le chloroforme et que vous ayez sous la main de la strychnine. Le chloroforme a jeté le sujet dans un état de résolution absolue; alors vous pensez que Cl. Bernard a dit que la strychnine est un moyen de réveiller les mouvements et d'exciter au plus haut degré la force excito-motrice de la

moelle : voilà une belle occasion d'employer le contrepoison. Mais justement, si vous employez la strychnine, vous réveillez la contractilité des muscles de la vie de relation; vous augmenterez beaucoup la puissance de la force excito-motrice de la moelle, mais vous n'agirez pas sur le centre bulbaire. Or, c'est là que se passent les accidents graves, c'est là que va être la cause de la mort. Quand il s'agit de l'organe qui tient sous sa dépendance la circulation centrale, la respiration se trouve compromise : on n'a pas le moyen d'attendre, il faut respirer. Vous voyez donc qu'il ne suffit pas d'avoir un antagonisme assez général, il faut qu'il se produise partout, et surtout du côté des organes qui sont essentiels à la vie. Il faut aussi que l'action de la substance jouant le rôle d'antidote soit adéquate à l'action de la substance nocive toxique. Car enfin, à supposer même que vous ayez un antagoniste parfait dans une substance telle que l'ésérine pour l'atropine, si vous donnez une faible dose d'ésérine, eh bien, il est clair que vous ne combattrez pas les effets d'une dose massive d'atropine. Cet exemple me servira à vous faire comprendre que si vous administrez, à dose qui vous paraît équivalente, une substance dont l'action ne sera pas équivalente en réalité sur les organes essentiels à la vie, vous n'aurez rien fait. Ainsi, jamais vous n'arriverez à calmer l'empoisonnement par la strychnine à l'aide d'un alcaloïde comme la solanine, dont l'efficacité est moindre que celle de la strychnine. Ainsi, il faut non seulement que l'opposition se fasse partout, mais qu'elle se produise aussi d'une façon équivalente; que la substance antagoniste soit adéquate dans ses effets à la substance toxique. Il faut que les substances qui agissent comme antidotes l'une par rapport à l'autre, agissent sur les appareils ou sur les or-

ganes dont elles font élection, sur les fonctions élémentaires de ces organes, d'une manière inverse.

Voici par exemple le tétanos : il se caractérise essentiellement par la raideur tétanique, convulsive, plus ou moins prolongée de tous les muscles, et particulièrement de ceux qui appartiennent au sens de l'extension ; mais ce raidissement, cette contracture qui constitue essentiellement le tétanos, peut dépendre de plusieurs conditions ou de la réunion de ces conditions : elle peut dépendre d'un accroissement de la contractilité des muscles ; ou bien cela peut être une irritabilité plus grande soit des nerfs conducteurs du mouvement, soit des nerfs sensitifs associés ; ou bien cela peut résulter de l'augmentation excessive de la force excito-motrice de la moelle, ou de la facilité avec laquelle la moelle se décharge. A la place d'une de ces conditions il peut y avoir la réunion de trois ou de quatre d'entre elles : action exercée sur les muscles, sur les conducteurs et sur le centre spinal.

Cela posé, vous allez comprendre pourquoi les espérances qu'on avait conçues des bons résultats antidotiques du curare contre le tétanos spontané et contre le tétanos artificiel n'ont pas répondu à ce qu'on attendait. Vella (de Turin) le premier, ayant été témoin des expériences de Cl. Bernard sur le curare, en avait inféré que, puisqu'il avait jeté le système contractile dans la résolution la plus absolue, il aurait le pouvoir de calmer le tétanos ou de s'opposer aux actions de la strychnine. Cela est vrai, si on se contente des phénomènes objectifs. C'est-à-dire que si vous introduisez du curare en quantité suffisante pour combattre les effets tétaniques, vous voyez ces effets céder, vous voyez une résolution plus ou moins absolue s'ensuivre. Est-ce

que vous avez triomphé, est-ce que vous croyez que votre sujet va guérir, parce que ses muscles se sont un peu amollis? Pas le moins du monde : bien que vous ayez obtenu un si bel apaisement de la contracture, le sujet n'en est pas mieux dans un grand nombre de cas, parce que le curare agit sur l'une des conditions qui font le tétanos et non sur l'ensemble.

Que fait, en effet, le curare? Nous le savons par les expériences de Claude Bernard et par celles surtout de Vulpian. Le curare agit, sinon uniquement sur le muscle lui-même, du moins tout au plus sur les expansions terminales des nerfs et sur les plaques terminales. Il n'est pas possible d'établir que l'action se limite aux muscles; mais par des expériences très bien faites on arrive à dire que le curare n'agit pas sur la moelle, sur les troncs des nerfs, pas même sur les divisions périphériques, de façon qu'on est réduit à dire que probablement il agit sur les muscles ou tout au plus sur les épanouissements des extrémités périphériques. Si le tétanos est la conséquence non seulement d'une excitation locale des muscles qui n'entre pas pour grand'chose dans les phénomènes, non seulement d'une excitation des nerfs de sentiment qui conduisent les sensations de la périphérie vers le centre, mais encore et surtout de l'accroissement excessif de la force excito-motrice de la moelle : vous comprenez que, s'il en est ainsi, le curare ne pouvait que paralyser les muscles; mais vous n'avez rien fait à la moelle, et par conséquent vous n'avez rien empêché.

C'est pour cela que vous voyez si souvent des résultats négatifs et si rarement des résultats positifs qui, alors même qu'ils auraient lieu, ne serviraient à rien.

Il faut en effet, lorsqu'une substance antagoniste veut

être efficace, qu'elle agisse non seulement sur une même division d'appareil, mais qu'elle agisse par un mécanisme opératoire inverse à celui par lequel agit la substance toxique.

Ainsi nous parlions tout à l'heure de décharges possibles plus faciles que dans des conditions ordinaires pour expliquer le tétanos. Eh bien, cette augmentation de la force excito-motrice de la moelle peut dépendre de plusieurs conditions.

Ainsi, avec une hypérémie plus ou moins considérable, avec une nutrition plus active que dans des conditions normales, vous pourrez avoir cette excitation ; vous pouvez l'avoir aussi par le fait d'un pouvoir plus considérable que possède ce centre nerveux de se charger de force. Eh bien, si la substance antagoniste agit d'une certaine façon, comme par exemple en empêchant simplement l'hypérémie ou en diminuant les phénomènes de combustion favorables à la charge nerveuse, tandis que la substance qui joue le rôle de poison agit d'une façon différente, c'est-à-dire en augmentant la capacité de la moelle pour la force, vous n'aurez que des résultats fort incomplets. Si par exemple vous employez, dans ces cas où la strychnine paraît avoir excité la capacité de la moelle pour la force, l'ergot pour diminuer la quantité de sang qui arrive à la moelle, ou bien les cyaniques, vous n'aurez fait qu'amoindrir l'accroissement de force excito-motrice. Il faudrait donc trouver une substance qui exerce son influence en sens inverse de la strychnine.

Cette substance semble exister. Car lorsque l'on étudie l'aconitine on voit qu'elle exerce une influence inverse de la strychnine et qu'elle favorise la décharge incessante de la moelle, comme si vous donniez une forme pointue aux conducteurs de la machine électrique, conducteurs qui laisse-

raient s'échapper le fluide formé sur le plateau. Ce serait donc à l'aconitine qu'il faudrait avoir recours, mais à son tour elle ne vous donnerait pas non plus les résultats attendus, parce qu'elle agit sur d'autres éléments que la moelle et qu'elle viendrait alors s'ajouter aux effets de la strychnine elle-même.

Enfin, l'action antagoniste thérapeutique favorable doit durer aussi longtemps que l'action toxique de la substance à laquelle on l'oppose. Aussi vous disais-je tout à l'heure, que si vous voulez combattre la mydriase produite par l'atropine au moyen de l'ésérine, vous serez obligés d'y revenir à chaque instant. La chose est commode quand il s'agit d'un œil. Mais lorsque l'on a affaire à un organe intérieur, c'est plus difficile; de façon que, à supposer que vous ayez la réunion de toutes les conditions que je vous ai exposées, si vous n'avez pas la durée, au bout d'un moment, l'influence défavorable reviendra. Quand on réfléchit à la nécessité impérieuse de toutes ces conditions réunies pour faire un bon antidote, on comprend qu'il n'y en ait pas aujourd'hui et j'ai peur qu'il n'y en ait jamais.

Cependant le nombre des substances antagonistes est considérable, et dans les articles consacrés aux différentes substances médicamenteuses on met toujours un chapitre intitulé : *antagonistes, adjuvants*. Oui, le nombre des antagonistes est immense, on peut dire qu'il y a des antagonistes pour toutes les substances que nous pouvons envisager, seulement ils n'exercent leur influence que partiellement, ou ils ne l'exercent pas avec l'intensité nécessaire pour faire de véritables antidotes.

Voici par exemple l'opium, il a pour antagonistes : le café, le sulfate de quinine, la strychnine, le bromure de

potassium, la digitale. Y en a-t-il un bon dans tout cela? non. Je viens de vous montrer que la belladone n'est pas bonne. Le café exerce son influence sur les cellules cérébrales, dont il augmente l'activité. Il est donc bon pour ce point; mais cela n'empêche pas l'opium de continuer ses effets sur d'autres divisions du système nerveux et sur les nerfs de sentiment. Le sulfate de quinine est antagoniste, ce n'est pas douteux, je l'ai démontré en 1858 à certains égards : tandis que l'opium favorise la combustion, augmente le volume des capillaires, le sulfate de quinine met une sourdine sur tous ces phénomènes ; mais il n'empêche pas l'opium de manifester ses effets stupéfiants quand il est employé à doses élevées. J'en dirai autant de la strychnine, de la digitale, du bromure de potassium.

La strychnine ne manque pas d'antagonistes non plus : je vous citerai l'opium, qui est en même temps un moyen curatif du tétanos spontané comme du tétanos artificiel. Les anesthésiques sont dans le même cas. Le chloral est très bon. Mais ce sont des substances qui stupéfient surtout le système nerveux de sentiment et les cellules cérébrales : ce sont des hypnotiques. Eh bien, cela n'empêche pas que la strychnine exerce son influence particulière sur le centre spinal de manière à déterminer une action qui se traduit par le tétanos.

Tout à l'heure j'ai oublié de vous signaler un fait intéressant, c'est celui de l'antagonisme de l'ergot avec la strychnine. C'est une chose qui serait bien curieuse sielle était démontrée. Le fait m'a été communiqué par Brown-Séquard; je suppose qu'il a poursuivi ses recherches. Il serait curieux qu'il y ait antagonisme entre deux puissances synergiques, dont l'une s'attache davantage au système de la vie de relation, et l'autre à celui de la vie végétative.

TRENTE-QUATRIÈME LEÇON

Antagonisme (suite)

Influence de la masse corporelle, du sexe, de l'âge, du tempérament, du genre de vie, de la race, des climats.

MESSIEURS,

Prenons encore dans l'étude de l'antagonisme l'exemple du bromure et de l'iodure de potassium. Il n'est pas douteux qu'il n'y ait un certain antidotisme de ces deux substances. Le bromure de potassium produit plutôt le calme dans toutes les régions, c'est un sédatif; tandis que l'autre est un excitant; mais ce n'en sont pas moins deux substances synergiques à d'autres égards, et qui par conséquent ne peuvent pas jouer le rôle d'antagonistes jusqu'au bout.

Prenons les substances hématosiques, qui accroissent la combustion respiratoire : les alcalins à petites doses, l'opium par son action sur les capillaires, les sels neutres qui dans le sérum jouent un rôle sur lequel j'ai insisté. Voilà des substances qui exercent une action stimulante sur l'hématose Il en est d'autres, les acides libres, l'essence d'amandes amères, les cyaniques en général, l'acide arsénieux, qui ont une action plutôt calmante sur les phénomènes d'hématose. Sont-ce là de véritables antagonistes ? Non, car vous rencontrez souvent, parmi ces différentes substances que nous mettons en opposition, des activités qui sont semblables et qui agissent dans le même sens.

Voyez encore les substances plastiques opposées aux antiplastiques; voici les martiaux, le perchlorure de fer et les toniques en général, le quinquina, etc.; voilà d'une autre part les mercuriaux, les alcalins. Ces substances agis-

sent certainement d'une manière très différente au point de vue de la crase sanguine, mais elles sont loin d'être antagonistes, et cependant on les réunira pour agir sur des régions différentes, de manière qu'il y ait une résultante capable de donner lieu à des résultats thérapeutiques plus ou moins voulus, indiqués par les conditions du mal. Par conséquent, il y a des antagonismes très partiels entre un grand nombre de substances. On peut dire qu'il n'est pas possible de rencontrer une substance qui ne présente des propriétés antagonistes par rapport à une autre. Mais le fait de l'antidotisme est un fait exceptionnel; quelques substances peuvent modérer les effets de certaines autres, mais le plus souvent ce sont des antidotismes tellement restreints, qu'il ne viendra jamais à la pensée de les opposer les unes aux autres dans un but de guérison.

Je n'en dirai pas autant de la médication. En effet, lorsque les anciens employaient les antidotes, lorsque aujourd'hui nous recommandons un certain nombre de substances pour combattre des empoisonnements, nous avons plusieurs buts et nous les remplissons par différents moyens. Parmi les antidotes il se trouve de véritables contrepoisons, dont la nature est capable de neutraliser des actions chimiques. Nous avons aussi des substances qui agissent en provoquant une hypercrinie, c'est-à-dire en poussant au dehors avec une grande énergie, en ouvrant toutes les issues pour faire sortir le poison quel qu'il soit, virus, venin. Puis il y en a d'autres qui exercent une action stimulante, qui a été considérée jusqu'à présent comme n'étant qu'adjuvante, comme l'action de l'ipéca. Mais les nouvelles expériences de Pasteur me font me demander si la stimulation énergique que l'on provoque chez des sujets en proie à un empoisonnement, si cette stimulation

très énergique à laquelle on soumet les nègres mordus par le crotale n'a pas un autre résultat, c'est d'élever à ce point la température, qu'il en puisse résulter l'impossibilité, de la part du poison, de pulluler dans l'organisme. Toujours est-il que, dans toutes les médications usitées dans les pays tropicaux où habitent les animaux venimeux, les médicaments qui sont usités pour combattre l'intoxication comptent toujours au nombre de leurs propriétés celle de donner une sorte de fièvre artificielle. Tels sont les alcooliques, les substances aromatiques, toutes ces substances que les anciens appelaient alexipharmaques, et ces substances qui ont reçu des noms vulgaires dans les différentes régions, mais qui ont tous une même signification au fond : le nom de *guaco*, par exemple, au Mexique, qui est celui de toutes ces substances, quelle que soit la plante et quelle que soit sa famille. De même dans le Brésil, dans toute cette vaste étendue du bassin de l'Amazone, toutes les substances qui jouissent de la propriété de combattre les empoisonnements s'appellent des *jaborandi*. Vous voyez que dans la médecine populaire, et dans tous les pays, c'est toujours le même point de vue qui domine, et c'est celui auquel se plaçaient les anciens, les Grecs, les Romains, nos initiateurs dans les sciences comme dans les lettres. J'ajoute qu'il y a aussi dans ces substances ce qu'on appelle des antagonistes proprement dits, pharmacodynamiques, et c'est par hasard qu'ils se trouvaient réunis dans la même formule, comme hypercriniques, fébrigènes ou stimulants diffusibles.

Vous n'avez pas oublié que nous étudions les conditions élémentaires qui peuvent exercer une influence positive ou négative sur l'action médicamenteuse, c'est-à-dire les conditions élémentaires qui font que l'action médicamenteuse est

augmentée ou diminuée. Eh bien, parmi ces conditions élémentaires, il n'en est assurément pas qui exerce une influence plus prépondérante que celle de la masse corporelle. C'est-à-dire que plus le sujet est grand, plus sa masse est considérable, et moins une dose déterminée de substance active produira d'effets physiologiques, et par conséquent thérapeutiques. Quand vous donnez une dose déterminée, d'un côté à un enfant, d'un autre à un adulte, vous comprenez bien que la dose pourra être excessive pour l'enfant et modérée pour l'adulte, que chez un homme ordinaire elle pourra être excessive, tandis que chez un géant elle serait au contraire moindre qu'il ne le faudrait.

Ce que le bon sens indique a été naturellement vu par tous les auteurs qui se sont occupés de posologie. Ainsi depuis Gaubius jusqu'à Yung et Hufeland, tous ont vu que la masse exerçait une influence énorme sur l'intensité d'action médicamenteuse, et on peut dire que cette vérité leur a paru tellement éclatante, que c'est en général d'après la masse que d'une manière inconsciente ou consciente, ils ont établi des rapports proportionnels de doses. Quételet, qui a beaucoup fait pour ces questions de statistique appliquées à la physiologie et même à la démologie, a publié en 1833 un tableau établi sur de nombreuses expériences. Il met d'un côté les hommes, d'un autre les femmes, il les prend à tous les âges, il prend la moyenne de pesées nombreuses et en donne le chiffre. Voici à quoi il est arrivé :

A la naissance, un enfant du sexe masculin pèse 3k,200, du sexe féminin 2 kilos.

A un an : garçon 9k,450, fille : 8k,790.

A deux ans, garçon 11k,340, fille : 10k,670.

Enfin on voit s'accroître le poids chez les deux sexes, et

il arrive un moment où, à l'âge de *douze* ans, après que l'enfant du sexe masculin l'avait emporté sur le sexe féminin, il s'établit un équilibre : à douze ans même poids, 29k,820.

Et à ce moment, le poids du jeune garçon est un peu inférieur à la moitié du poids qu'il acquerra lorsqu'il sera arrivé à son maximum, qui est de 63k,670, tandis que le maximum de la femme est de 56k,160.

Par conséquent, à douze ans, la jeune fille pèse un peu plus de la moitié de ce qu'elle pèsera ultérieurement.

Le poids augmente jusqu'à l'âge de quarante ans chez l'homme, de cinquante ans chez la femme. Il est vrai de dire que chez l'homme ce qui augmente dans une partie de son existence ce sont les masses musculaires, et chez la femme au contraire ce sont les masses graisseuses. Et l'embonpoint augmente chez la femme pendant longtemps alors que la menstruation a cessé. C'est pour cela que le poids maximum de la femme arrive à cinquante ans. Puis à partir de ces deux époques, qui sont pour ainsi dire le *fastigium* chez les deux sexes, le poids diminue et arrive à quatre-vingt-dix ans, chez l'homme à 57k,830 et chez la femme à 49k,330.

Si vous prenez ces chiffres, qui sont intéressants à consulter, et si vous établissez la proportionnalité, par rapport à l'adulte, que nous prendrons entre vingt et quarante ans, le poids, chez un sujet de quinze ans, est les deux tiers du poids de l'adulte ; chez celui de douze ans, la moitié environ ; chez celui de neuf ans il n'est que le tiers ; chez celui de cinq ans, le quart ; chez celui d'un an, le 7e ; d'un an à 0, le 20e.

Si vous prenez le tableau de Gaubius pour les doses, vous verrez que ce tableau suit d'une manière assez exacte le tableau des poids fondé sur les très nombreuses expé-

riences de Quételet. En effet, voici ce que veut Gaubius :

Si la dose pour un adulte est considérée comme l'unité, la dose au-dessous de vingt ans, et jusqu'à quinze, est les deux tiers; la dose à quatorze ans est la moitié : nous avons vu que c'était à douze ans qu'arrivait ce point où le poids était moitié de celui de l'adulte; à sept ans, le tiers; à quatre ans, le quart; à deux ans, le huitième; et au-dessous, d'après lui, le douzième, le quinzième. Il y a des écarts. Vous voyez que la dose de 1/3 pour les enfants de sept ans est un peu exagérée, puisque d'après le poids c'est à neuf ans qu'il la faudrait donner, à neuf ans il donne 1/4. Il y a donc des doses trop fortes, mais il y a aussi des doses qui sont trop faibles : ainsi à neuf ans il ne donne que 1/6, tandis que d'après le poids ce serait 1/5. Néanmoins, vous voyez que ces chiffres se suivent assez bien.

Eh bien, dans un autre tableau, dressé à des points de vue un peu différents par divers cliniciens, on retrouve des séries de chiffres qui sont assez voisins encore de ceux-là, bien qu'il n'y ait pas de chiffres qui se rapprochent autant des poids de Quételet que ceux de Gaubius. Mais il n'avait pas été entraîné par des idées théoriques, il s'était contenté de prendre les doses qui, aux yeux des praticiens, avaient paru réussir, tandis que plus tard on est arrivé avec des idées préconçues. C'est ainsi qu'on a cru pouvoir simplifier ces difficultés en disant : Si vous utilisez une dose de 20 pour un adulte, vous n'avez qu'à diminuer d'une unité à mesure que l'âge s'abaisse d'un an; mais vous arriveriez ainsi à donner des doses trop élevées.

En somme, si nous considérons les résultats montrés par la clinique et si nous comprenons bien l'importance de la masse, nous dirons qu'en général ce sont les poids des

individus qui doivent servir de base. Et voici comment j'établirais les doses aux différents âges. Je dirais que, en partant de l'âge adulte, si on admet qu'il n'y a pas de différence bien notable entre l'âge de vingt et quarante-cinq ans au point de vue de la résistance de l'organisme, on pourra mettre la dose à l'unité; à quinze ans, les 2/3; à douze ans, la 1/2; à deux ans, le 1/6; à un an, le 1/7, et enfin, entre un an et 0, cela varierait selon les substances du 1/10 au 1/20. Au-dessus de l'âge où nous limitons les conditions de l'âge adulte, c'est-à-dire au-dessus de quarante-cinq ans et jusqu'à la vieillesse confirmée, naturellement les doses varieraient; mais ici, non plus en raison du poids, attendu que le poids ne change pas énormément, mais en raison des conditions de réaction que présente l'économie.

Quant à la femme, vous pourrez tout simplement diminuer de 1/8 la dose absolue chez l'homme, l'unité; elle est d'ailleurs variable. Prenez par exemple un gramme de sulfate de quinine, dose de l'homme adulte; si vous diminuez de 1/8, au point de vue des rapports proportionnels *entre* les poids, vous aurez la dose qu'il s'agit de donner. Vous pourrez même diminuer de 1/6, si vous tenez compte de la moindre proportion de sang en circulation. Car bien que les évaluations soient difficiles, il y a lieu de penser que, tandis que chez l'homme il y a six kilogrammes de sang, il n'y en a que cinq chez la femme. Or, la différence de poids n'est pas si considérable que l'écart qui existe entre la quantité de sang que nous supposons se montrer chez la femme et chez l'homme.

Ici se pose la question de savoir s'il faut tenir compte du poids brut ou de la quantité de sang. Il est clair que pour ceux qui admettent que dans le sang se passent toutes les

actions chimiques et physiologiques, le sang semblerait avoir de l'importance; pour nous, car j'espère que vous êtes venus à partager mon opinion, qui pensons que le sang n'est pas le théâtre habituel des actions médicamenteuses, qu'il n'est qu'un intermédiaire entre l'extérieur et les organes sur lesquels doit s'exercer l'influence des différentes substances introduites, nous n'attacherons pas la même importance au sang au point de vue positif; mais nous vous dirons que ce qui a le plus d'importance, c'est la masse plus ou moins considérable des solides dans lesquels vont se diffuser les substances médicamenteuses.

Il est clair que plus le cerveau sera gros, plus il faudra de morphine pour amener le sommeil, engourdir les cellules de la substance corticale. Vous en direz autant pour les autres parenchymes, les autres appareils de l'économie. Mais le sang a aussi son importance, et s'il n'a pas l'importance positive qu'un grand nombre de médecins lui attribuent, il a une importance négative, car il renferme de l'albumine. Par conséquent, il n'est pas seulement une masse liquide dans laquelle va se diluer une quantité déterminée de substances actives, qui constituera une dilution très faible sous une forme peu active, ou bien dans le cas contraire une dilution moindre sous une forme plus concentrée, et par conséquent une action plus grande. Mais quand les substances actives rencontrent une grande masse de fluide sanguin, non seulement elles se diluent, mais encore elles rencontrent le plasma, qui les dissimule, et cela d'autant mieux que leur proportion est plus faible relativement à la masse sanguine. Par conséquent, vous comprenez que le sang est un moyen de dilution, comme tout à l'heure les tissus; c'est un agent de division: c'est donc un moyen d'atténuation par ce procédé-

là, et aussi par le procédé de l'incarcération à l'aide de l'albumine. Il est à regretter que nous ne soyons pas en mesure de décider en face d'un sujet, ou même en faisant des catégories de sujets, d'évaluer d'une manière précise la quantité de sang en circulation. Je vous disais qu'on admet que chez l'homme cette masse est d'environ six kilogrammes, chez la femme de cinq, avec des diminutions et des augmentations suivant la taille et les conditions de santé. Eh bien donc, quand le sang est en grande quantité, il y a atténuation de l'action médicamenteuse ; lorsqu'il est en petite, il y a au contraire accroissement; et des substances qui, sous un certain poids, pourraient n'être pas nocives à des sujets vigoureux, le deviendront chez des anémiques.

Il importe de placer ici une remarque. Ce que nous disons de l'état de pléthore envisagée dans sa totalité, nous ne pouvous pas le dire des conditions soit d'hydrémie ou d'anémie d'un organe, soit de pléthore ou d'hypérémie d'un organe. C'est l'inverse, au contraire : c'est-à-dire que si tout à l'heure, dans la masse du sang, la substance était noyée, nous serons obligés de dire, à propos d'un organe, que plus il y aura de sang, plus il ressentira l'influence de la substance thérapeutique. Et cela se comprend si vous ajoutez tout de suite qu'il s'agit ici d'une hypérémie active, non pas de cette hypérémie statique qui fait que les vaisseaux capillaires sont gonflés. Dans ces cas-là, il est clair qu'il n'y aura qu'une petite proportion de substance mise en contact avec les tissus. Si au contraire il s'agit d'une hypérémie active, alors l'irrigation est abondante, et en même temps il y a des proportions plus considérables de la substance active qui sont incessamment mises en contact avec le tissu, prises par lui, et qui par conséquent peuvent exercer leur influence bonne ou mauvaise.

Nous avons fini là l'indication des conditions — il y en a d'autres qui ont peu d'importance — qui augmentent ou diminuent l'action thérapeutique.

Nous allons maintenant aborder l'étude des influences complexes qui résultent de conditions également complexes, celles des âges, des sexes, des tempéraments, des races, du genre de vie, des climats. Vous verrez que l'étude préalable à laquelle nous nous sommes livrés n'était pas sans intérêt, et abrège l'étude des faits relatifs aux âges, sexes, etc.

Prenons un âge: il est clair que sa dominante est représentée par la stature, le volume, la masse. Vous voyez donc que tout ce que je vous ai dit tout à l'heure sur le volume ou la masse était une entrée en matière qui avait son utilité. Je reconnais pourtant que tout ne se résume pas dans les conditions de poids et de volume, et qu'il y a souvent un grand compte à tenir des influences en rapport avec d'autres conditions anatomiques et physiologiques.

Si nous prenons par exemple l'enfance, nous voyons qu'il y a là des conditions tout spéciales et qui font que véritablement il y a une thérapeutique qui se distingue de celle de l'adulte. Et ce sont les conditions physiologiques et anatomiques de l'enfant qui décident de ces différences et dans les doses, et même dans l'opportunité. Qu'est-ce qui distingue l'enfant? C'est l'impressionnabilité excessive qui, à propos de la moindre excitation — une dent qui pousse — l'agite de petits mouvements spasmodiques, lesquels vont jusqu'à des convulsions. Eh bien, voilà une première condition dont il y a lieu de tenir un grand compte. Les enfants en bas âge ont aussi une substance corticale tellement vasculaire, qu'elle en est rose et qu'on la croit enflammée quand on ignore son état normal. Il y a encore là une condition qui

fait que les enfants sont plus impressionnables à une certaine médication que les adultes. Il y a aussi chez les enfants ce besoin d'ingurgiter une grande quantité d'un aliment qui se présente sous un volume considérable, c'est le lait; l'enfant tire parti de cela, et ce n'est pas sans qu'il en résulte de temps à autre un trop plein, des vomissements, des régurgitations, et très souvent ils ont de la diarrhée. Ces trois circonstances vous rendent comptent d'un certain nombre de différences offertes par la thérapeutique infantile : Ainsi vous ne pouvez pas leur donner de substances stimulantes du système nerveux sans voir se développer de véritables accidents; ils ne peuvent pas respirer de substances éthérées; si vous les couchez sur une masse de houblon, ils dorment comme s'ils étaient anesthésiés; si vous laissez un bouquet de fleurs dans la chambre d'un enfant, il peut subir une influence véritablement toxique. De même, si vous donnez à un enfant très jeune une quantité même très minime de laudanum, il se produit des accidents: non seulement l'hypnotisme, mais une torpeur profonde, comateuse, avec deux gouttes de laudanum. Vous voyez qu'il y a là des choses qui s'expliquent par des conditions anatomiques et physiologiques.

Il y a aussi pour la vieillesse un certain nombre de conditions qui font varier l'action médicamenteuse. Ainsi, on dit généralement qu'il faut des doses plus faibles pour un vieillard. Cela est juste pour l'ensemble; mais dans les cas particuliers on trouve qu'ils exigent des doses plus fortes que l'adulte, par exemple pour suer, pour aller à la garde-robe. Ainsi vous voyez qu'il y a là toutes sortes de conditions qui modifient les doses et l'administration des médicaments.

Pour les sexes, en grande partie la différence tient à la

différence de poids et de sang en circulation, à la richesse du sang. Mais il y a aussi d'autres circonstances dont je vous ai déjà parlé, telles qu'une grande impressionnabilité.

Les tempéraments? Ici il y a des influences expliquées par des conditions que nous avons déjà déterminées : ainsi la masse sanguine plus grande chez les sanguins que chez les autres; il y a l'état de faiblesse ou de force. On doit compter aussi avec la prédominance présentée par les appareils. Parfois c'est l'appareil nerveux qui prédomine, et alors offre une sensibilité extraordinaire. Il faut chez ces malades donner avec précaution les nervins. De même, les gens à prédominance bilieuse supporteront à merveille les purgatifs, tandis que les autres ne pourront pas les tolérer. Vous voyez que ce sont là des circonstances qui se devinent, pour ainsi dire, et qui ont été évaluées déjà antérieurement.

Voici maintenant un chapitre qui comprend la manière de vivre, la diète, les habitudes, les occupations. Ici il y a encore des influences très notables. Sans parler des occupations qui peuvent avoir quelque action spéciale, il y a au moins deux grandes divisions à faire : les professions manuelles et les professions intellectuelles. Les modifications subies par ces individus finiront par amener des différences considérables au point de vue de la structure, de l'état pléthorique ou anémique, et il en résultera des modifications dans la manière de les traiter. C'est ainsi que les gens sédentaires deviennent intolérants pour la plupart des remèdes. Au contraire, les autres, qui ont une grande richesse de sang, chez qui les actions sont mieux pondérées, qui paraissent résister davantage, présentent une résistance qui s'exprime par la tolérance. Aussi faut-il souvent des doses plus considérables chez

les gens de la campagne que chez les gens de la ville.

Les climats? Oh! ici les influences sont d'une extrême complexité: le chaud, le froid, les aliments, les productions du sol, tout cela fait varier les conditions de santé et même de tempérament et de constitution. Puis il y a avec cela les poisons de toutes sortes qui peuvent exister dans des climats et manquer dans d'autres. Les climats eux-mêmes, comment agissent-ils d'une manière générale? en faisant des hommes vigoureux ou plus ou moins chétifs et blêmes. Il y a d'un côté, dans le nord, les pléthoriques, dans le sud les anémiques. Et notez bien que je ne fais pas tort à la nature en disant qu'elle fait des anémiques dans le midi : je considère au contraire cette faiblesse et cette anémie comme un moyen providentiel de nous acclimater. Il y a aussi la prédominance d'appareils. Nous savons que dans les climats tropicaux vous voyez prédominer l'appareil hépatique, parce que la combustion y est imparfaite et parce que le foie a naturellement à entraîner plus de substances incomburées. Toutes ces circonstances introduisent des différences correspondantes dans l'activité médicamenteuse et dans la direction, la prédilection que manifestent les substances thérapeutiques vis-à-vis de tel ou tel appareil. Ce que je vous dis là des climats naturels, je vous le dirai également des climats confinés, artificiels, qui sont pour ainsi dire créés par l'industrie, tels que la soute dans les bateaux à vapeur, les raffineries, les buanderies. Dans toutes ces conditions-là, où vous avez créé des climats artificiels, tout à fait analogues aux climats intertropicaux, vous voyez se produire les mêmes résultats, la même anémie, les mêmes altérations pathologiques. Et ces altérations, acquises plus ou moins lentement, à force de travailler dans ces climats, exercent la même

influence sur l'action médicamenteuse que celles qui sont obtenues par l'habitation dans un climat intertropical.

Je vous ai déjà cité, à propos des climats, la capacité bien plus grande des gens du nord pour les alcooliques ; je pourrais vous dire que la saignée est mieux tolérée au midi qu'au nord. C'est pour cela que les théories de Rasori ont eu tant de succès en Italie comme en Grèce, succès plus considérable que chez nous, et surtout que dans le nord.

Je suis un exemple de l'utilité des saignées : je suis resté en Italie baigné dans mon sang, on m'a conduit à l'hôpital de Milan, où on m'a fait 4,3,2, saignées par jour; je suis revenu moins des saignées que de la blessure. Et je me suis demandé souvent, après, si en l'absence des saignées je n'aurais pas eu le tétanos en plein mois de juillet. Eh bien donc, la saignée est très bien tolérée dans le midi. Il est vrai qu'elle l'est très mal dans les pays marécageux, parce que déjà le miasme palustre a anémié le sujet de ces climats. En somme vous voyez que les actions climatériques répondent à une de ces conditions élémentaires dont je vous ai déjà parlé.

Que vous dirais-je des constitutions médicales? Dénomination détestable, car il semblerait que les médecins se fissent ces constitutions-là pour se donner de la clientèle! Il faudrait les appeler *nosogènes*. Les constitutions médicales sont après tout des constitutions climatériques, car elles sont en rapport avec les poisons qui naissent dans le sol sous l'influence des températures, des poisons que nous pouvons appeler telluriques proprement dits.

Il y a aussi des régions qui sont à la fois et plus favorisées et plus malheureuses que la nôtre, en ce sens que les productions y sont splendides et les causes de mort plus nombreuses : choléra, fièvre jaune. Voilà en réalité les éléments

de l'Hindou, de façon que le climat n'exerce qu'une influence très lente. Je dis que ce n'est pas le climat qui influe sur le sang dans l'exemple que j'ai choisi : non, la preuve, c'est que les Européens dans les mêmes pays, c'est que les différentes races qui habitent l'Inde ne subissent pas la même influence de la part des alcooliques. *In vino veritas* : de façon que, si on a mauvais caractère, on le montre, comme à la suite de toute espèce d'empoisonnement. Et ceci me fait vous dire que, même pour l'ivresse produite par autre chose que par les alcooliques, vous trouvez la différence fondamentale que je viens d'indiquer. Quel que soit le poison, les gens de race mongole ou malaise deviennent violents, querelleurs et manifestent le désir de se livrer au meurtre.

Maintenant, après vous avoir exposé ces différentes modifications introduites par les conditions complexes dont je vous ai entretenus : âge, sexe, manière de vivre, climat, constitution nosogène, race, reste-t-il quelque chose pour ce qu'on a désigné sous le nom d'*idiosyncrasie?* c'est-à-dire, faut-il garder à certains sujets le privilège exclusif de manifester une action spéciale vis-à-vis d'un agent thérapeutique, tellement qu'il n'y a pas moyen d'établir de règle? C'est ce que veulent les médecins empiriques. Non : on ne peut pas admettre l'idiosyncrasie. Toutes les modifications que pourront vous présenter les sujets sont réductibles, soyez-en sûrs, à l'aide des conditions que j'ai énumérées. Cependant, nous sommes encore empêchés quand il s'agit d'expliquer les manifestations que présentent certains sujets; mais la science d'aujourd'hui n'est pas celle de demain. Ma science n'est pas la vôtre, et vous arriverez à comprendre ces phénomènes dans un avenir plus ou moins rapproché!

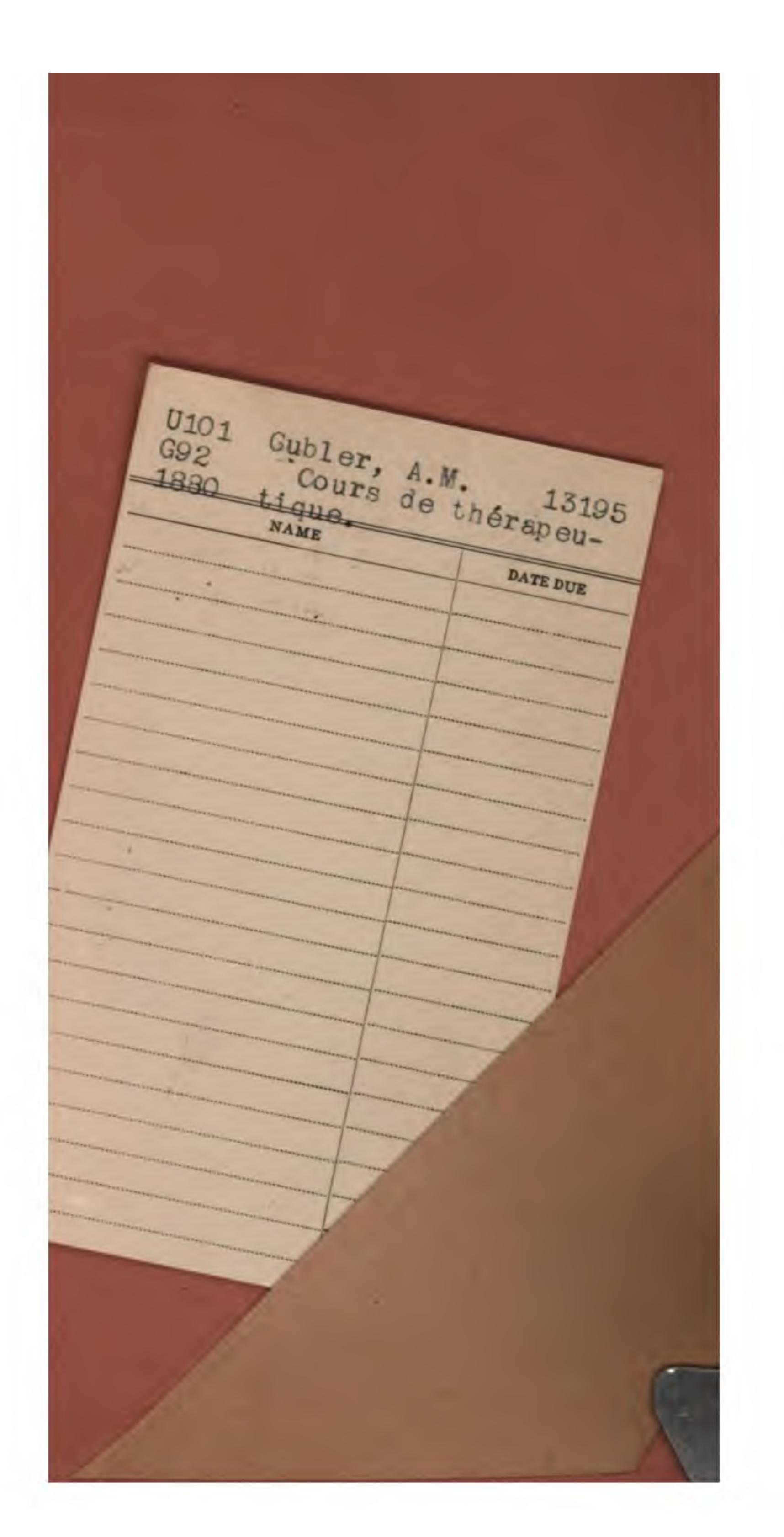
FIN

TABLE DES MATIÈRES

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES.

PARIS. — IMPRIMERIE ÉMILE MARTINET, RUE MIGNON, 2.




U101
G92
1880
Gubler, A.M.
Cours de thérapeu-
tique.
13195
NAME
DATE DUE

